

**STUDI AKTIVITAS SEL IMUNOKOMPETEN PADA  
PENYAKIT MALARIA DILIHAT DARI ANALISA DOCKING  
SENYAWA ASAM ORGANIK KOMBUCHA ROSELLA  
(*Hibiscus sabdariffa*)**

**Skripsi**

Diajukan untuk Melengkapi Tugas-tugas dan Memenuhi Syarat-syarat  
Guna Memperoleh Gelar Sarjana Pendidikan (S.Pd.)  
dalam Ilmu Tarbiyah

Oleh :

**NIDIE MUSTIKA ANDINI  
NPM. 1611060055**

**Jurusan : Pendidikan Biologi**



**FAKULTAS TARBIYAH DAN KEGURUAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI RADEN INTAN  
LAMPUNG  
1442 H / 2020 M**

**STUDI AKTIVITAS SEL IMUNOKOMPETEN PADA  
PENYAKIT MALARIA DILIHAT DARI ANALISA DOCKING  
SENYAWA ASAM ORGANIK KOMBUCHA ROSELLA  
(*Hibiscus sabdariffa*)**

**Skripsi**

Diajukan untuk Melengkapi Tugas-tugas dan Memenuhi Syarat-syarat  
Guna Memperoleh Gelar Sarjana Pendidikan (S.Pd.)  
dalam Ilmu Tarbiyah

Oleh :

**NIDIE MUSTIKA ANDINI  
NPM. 1611060055**

**Jurusan : Pendidikan Biologi**

**Pembimbing I : Nurhaida Widiyani, M.Biotech.  
Pembimbing II : Ovi Prasetya Winandari, M.Si.**

**FAKULTAS TARBIYAH DAN KEGURUAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI RADEN INTAN  
LAMPUNG  
1442 H / 2020 M**

## ABSTRAK

### STUDI AKTIVITAS SEL IMUNOKOMPETEN PADA PENYAKIT MALARIA DILIHAT DARI ANALISA DOCKING SENYAWA ASAM ORGANIK KOMBUCHA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa*)

Oleh :  
**Nidie Mustika Andini**

Malaria masih menjadi ancaman bagi negara berkembang dan beriklim tropis seperti Indonesia. Hal ini ditunjukkan dengan tingginya tingkat morbiditas dan resistensi dalam pengobatan. Sehingga perlunya solusi untuk mencegah perluasan dan mengurangi kesempatan terjadinya resistensi, dengan memanfaatkan tumbuhan herbal sebagai terapi pendamping yang dapat meningkatkan sistem imun. Kombucha rosella diasumsikan memiliki efek imunomodulator yang dapat meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel limfosit saat terjadi infeksi karena mengandung senyawa flavonoid dan asam organik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa asam organik kombucha rosella berpotensi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten dan untuk mengetahui senyawa asam organik manakah yang memiliki potensi paling tinggi. Metode yang digunakan yaitu metode *in silico*. Senyawa ligan yang digunakan dalam proses docking molekuler adalah asam laktat, asam asetat dan asam glukonat. Sedangkan protein targetnya adalah TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Simulasi docking dilakukan menggunakan aplikasi *AutodockTools 1.5.6*, *Autodock 4.2* dan *Discovery Studio Visualizer*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa asam organik kombucha rosella berpotensi untuk berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Sedangkan senyawa yang memiliki potensi yang paling tinggi adalah asam asetat, yaitu dengan skor docking : nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) (-1.76 kcal/mol), nilai konstanta inhibisi (51.69 nM) dan nilai RMSD < 5 (4.1 Å). Oleh karena itu diasumsikan juga bahwa asam organik kombucha rosella berpotensi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in silico*.

**Kata kunci :** *in silico*, kombucha rosella, malaria, sel imunokompeten

## SURAT PERNYATAAN

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Nidie Mustika Andini
NPM	: 1611060055
Jurusan / Prodi	: Pendidikan Biologi
Fakultas	: Tarbiyah dan Keguruan

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “**Studi Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria Dilihat dari Analisa Docking Senyawa Asam Organik Kombucha Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)**” adalah benar-benar merupakan hasil karya penyusun sendiri, bukan duplikasi ataupun saduran dari karya orang lain kecuali pada bagian yang telah dirujuk dan disebut dalam *footnote* atau daftar pustaka. Apabila lain waktu terbukti adanya penyimpangan dalam karya ini, maka tanggung jawab sepenuhnya ada pada penyusun.

Demikian surat pernyataan ini saya buat agar dapat dimaklumi.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Bandar Lampung, 13 Oktober 2020



Nidie Mustika Andini

NPM. 1611060055





**KEMENTERIAN AGAMA**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI RADEN INTAN LAMPUNG**  
**FAKULTAS TARBIYAH DAN KEGURUAN**

*Alamat : Jl. Letkol H. Endro Suratmin Sukarame Bandar Lampung Telp. (0721) 703260*

**PERSETUJUAN**

**Judul : Studi Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria  
Dilihat dari Analisa Docking Senyawa Asam Organik  
Kombucha Rosella (*Hibiscus sabdariffa*).**

**Nama : Nidie Mustika Andini**  
**NPM : 1611060055**  
**Jurusan : Pendidikan Biologi**  
**Fakultas : Tarbiyah dan Keguruan**

**MENYETUJUI**

Untuk dimunaqasyahkan dan dipertahankan dalam Sidang Munaqasyah Fakultas  
Tarbiyah dan Keguruan Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung

Pembimbing I

**Nurhaida Widiyani, M.Biotech**  
**NIP. 198405192011012007**

Pembimbing II

**Ovi Prasetya Winandari, M.Si.**  
**NIP. 198405192011012007**

Menyetujui

Ketua Jurusan Pendidikan Biologi,

**Dr. Eko Kuswanto, M.Si.**  
**NIP. 197505142008011009**





**KEMENTERIAN AGAMA**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI RADEN INTAN LAMPUNG**  
**FAKULTAS TARBIYAH DAN KEGURUAN**

Alamat : Jl. Letkol H. Endro Suratmin Sukarame Bandar Lampung Telp. (0721)-703260

**PENGESAHAN**

Skripsi dengan judul : **Studi Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria Dilihat dari Analisa Docking Senyawa Asam Organik Kombucha Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)**, disusun oleh : **Nidie Mustika Andini, NPM : 1611060055**, Jurusan: **Pendidikan Biologi**, telah diajukan dalam Sidang Munaqasyah Fakultas Tarbiyah Dan Keguruan pada: Hari/Tanggal: **27 November 2020**

**TIM PENGUJI**

**Ketua** : **Dr. Achi Rinaldi, M.Si.**

**Sekretaris** : **Mahmud Rudini, M.Si.**

**Penguji Utama** : **Dr. Rina Budi Satiyarti, M.Si.**

**Penguji Pendamping I** : **Nurhaida Widiani, M. Biotech.**

**Penguji Pendamping II** : **Ovi Prasetya Winandari, M.Si.**

Mengetahui

Dekan Fakultas Tarbiyah dan Keguruan



**Prof. Dr. Hj. Nurva Diana, M.Pd.**

**NIP. 19640828 198803 2002**



## MOTTO

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾ إِنَّ فِي ذَلِكَ  
لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾

*“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami  
tumbuhkan di bumi itu berbagai macam (tumbuh-tumbuhan) yang baik?  
Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda  
kekuasaan Allah. Dan kebanyakan mereka tidak beriman.” (QS.Asyu’ara 26:7-8)*



*“In my opinion trust is the key to happiness in life. Someone who doesn’t dare to trust  
others, he doesn’t deserve trust”*

(Die)

## PERSEMBAHAN

Puji syukur kepada Allah *Subhanahu wa ta'ala* , karena semua ini tidak akan terjadi tanpa kehendakNya. Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Kedua orang tua ku Ayah Andi Surahman dan Emak Heni Sulastrri yang selama ini sudah memberikan semua yang terbaik untuk kebahagiaan ku.
2. Ketiga adik ku Tindo Gandra, Zikri Agung Maliki dan Zahid Al-Hafidz yang selalu menjadi penyemangat disaat kemalasan menghampiri.
3. Keluarga besar ku “RY (Rusmaniar Yanis)” yang senantiasa mendukung dalam langkah ku.
4. Almamater UIN Raden Intan Lampung





## RIWAYAT HIDUP

Nidie Mustika Andini, dilahirkan di Bandar Agung pada tanggal 24 Maret 1999. Anak pertama dari empat bersaudara, buah cinta pasangan Andi Surahman dan Heni Sulastri. Penulis berdarah campuran dari suku Ranau, Ogan dan Semendo ini, memulai pendidikan formalnya di SDN 2 Banding Agung dan selesai pada tahun 2010. Penulis melanjutkan pendidikan ke tingkat menengah pertama di Madrasah Tsanawiyah Negeri Banding Agung dan selesai pada tahun 2013. Kemudian, Penulis melanjutkan pendidikan ke Madrasah Aliyah Negeri Banding Agung yang pada tahun 2017 berganti nama menjadi Madrasah Aliyah Negeri 2 OKU Selatan dan menyelesaikannya pada tahun 2016. Setelah itu, penulis diterima di Prodi Pendidikan Biologi Fakultas Tarbiyah dan Keguruan (FTK) sebagai mahasiswa melalui jalur SPAN-PTKIN yang dimulai pada semester 1 TA. 2016/2017.

Sejak menempuh pendidikan di MAN, penulis cukup aktif berorganisasi seperti OSIS (Organisasi Siswa Intra Sekolah). Penulis juga aktif tergabung pada komunitas "*Seminung Gemilang*" (sanggar seni tari dan musik). Selama masa kuliah, penulis pernah tergabung dalam UKM Bapinda dan UKMF Ibroh aktif sejak semester 3-5. Penulis juga tergabung dalam komunitas "*Menjadi Manusia*". Mulai dari semester 3 penulis aktif menjadi asisten praktikum di Laboratorium Pendidikan Biologi pada mata kuliah Kimia Dasar, Biokimia, Morfologi Tumbuhan, Genetika dan Mikrobiologi dari tahun 2017 hingga 2020.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh...*

*Bismillahirrahmaanirrahiim..*

*Alhamdulillah* rabbil 'alamin puji syukur senantiasa kita ucapkan atas kehadiran Allah *Subhanahu wa ta'ala*, yang telah ada sebelum kita ada, yang ada dan akan selalu ada saat kita ada hingga kita tiada. Kita hidup tak pernah lepas dari ketentuan-Nya, atas berkat, rahmat dan karunia-Nya kita masih diberi nikmat, yaitu nikmat iman, nikmat kesempatan, hingga nikmat kesehatan. Sholawat teriring salam selalu kita sanjungkan kepada keharibaan kita Nabi Muhammad ﷺ, yang telah membimbing kita dari alam yang gelap gulita hingga sampai ketitik yang terang benderang ini yaitu addinul Islam.

Skripsi ini disusun guna memenuhi dan melengkapi tugas akhir perkuliahan serta salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Pendidikan dalam ilmu Tarbiyah dan Keguruan UIN Raden Intan Lampung. Skripsi ini berjudul **“Studi Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria Dilihat dari Analisa Docking Senyawa Asam Organik Kombucha Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)”**. Dalam penyusunan skripsi ini, penulis sangat menyadari ada banyak kekurangan dan kekeliruan, hal ini dikarenakan keterbatasan pengetahuan dan pengalaman dimiliki oleh penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran guna perbaikan penulis di masa mendatang. Besar harapan penulis, skripsi ini dapat menambah wawasan bagi pembaca dan menjadi penunjang penelitian di masa yang akan datang.

Skripsi ini dapat diselesaikan penulis dengan bantuan dari berbagai pihak yang terlibat, baik berupa materi maupun moril. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian penelitian dan penulisan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih secara khusus kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Mukri, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung.
2. Ibu Prof. Dr. Nirva Diana, M.Pd. selaku Dekan Fakultas Tarbiyah dan Keguruan UIN Raden Intan Lampung
3. Bapak Dr. Eko Kuswanto, M.Si. selaku Ketua Prodi S1 Pendidikan Biologi Fakultas Tarbiyah dan Keguruan.
4. Ibu Nurhaida Widiani M.Biotech. selaku dosen pembimbing I yang selalu memberikan dukungan dan ilmunya dalam penyelesaian penelitian ini.



5. Ibu Ovi Prasetya Winandari, M.Si. selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan banyak waktunya untuk membimbing, mengarahkan dan membantu dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Ibu Marlina Kamelia, M.Sc. selaku Penguji Utama pada seminar proposal 23 Januari 2020 sekaligus Pembimbing yang luar biasa dalam drama tugas akhir yang berjudul “Kombucha Rosella dan Docking Molekuler” ini.
7. Ibu Dr. Rina Budi Satiyarti, M.Si. selaku Penguji Utama dan bapak ibu tim peguji pada sidang munaqosyah 27 november 2020
8. Ibu Dr. Rina Budi Satiyarti, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberi arahan dan masukan di setiap semesternya.
9. Bapak Ibu Dosen di lingkungan Fakultas Tarbiyah dan Keguruan UIN Raden Intan Lampung yang sudah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis selama masa perkuliahan.
10. Sahabatku Anggun Kinanti, Amelia Nurma, “*OzaDieArRa*”, Rozalina, Mira Susanti, Mira Sintia Novita, yang memenuhi cerita perjalanan ku dan selalu menemani saat suka maupun duka.
11. Rekan program studi pendidikan biologi angkatan 2016 terkhusus kelas A yang sudah kebersamaian dalam perjalanan ini, “*Terimakasih telah tumbuh bersama*”
12. Sang motivator Mas Anton Suhendar dan idola ku Mba Sekar Muninggar Intani, keluarga KIMDAS & BIODAS 2018, 2019. Keluarga MORTUM 2019 serta keluarga GENETIKA 2020.
13. Pejuang dr. Sp.Dock *(Online)* “*Tim Docking*” dr. Firman, dr. Jeje. Tak lupa pula tim sepelembing “*Ibu Ovi Squad*”.
14. Keluarga KKN 164 Tanjung Rejo 2019
15. Kelompok PPL 87 SMP Al-Kautsar Bandar Lampung 2019.
16. “*Gud Pipel Tim*” Pak Abdul dan Pak Zeyn
17. Semua pihak yang telah memberikan kontribusinya sehingga penulis mendapatkan kemudahan dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.

Semoga Allah *Subhanahu wa ta'ala* senantiasa melimpahkan rahmat dan karunianya, dan mencatat semua bantuan serta kontribusi yang telah diberikan kepada penulis sebagai amal ibadah. Aamiin Yaa Robbal ‘Alamiin.

Bandar Lampung, 13 Oktober 2020  
Penulis,

**Nidie Mustika Andini**  
NPM. 1611060055

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	ii
ABSTRAK .....	iii
SURAT PERNYATAAN .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN .....	v
HALAMAN PENGESAHAN .....	vi
MOTTO .....	vii
PERSEMBAHAN.....	viii
RIWAYAT HIDUP .....	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi

### BAB I PENDAHULUAN

A. Penegasan Judul .....	1
B. Latar Belakang Masalah.....	2
C. Identifikasi dan Batasan Masalah.....	11
D. Rumusan Masalah .....	12
E. Tujuan Penelitian .....	12
F. Manfaat Penelitaian.....	13
G. Kajian Penelitian Terdahulu yang Relevan.....	13

### BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Rosella.....	14
B. Kombucha .....	17
C. Penyakit Malaria .....	25
D. <i>Plasmodium</i> sp. ....	31
E. Skema Respon Imun Pada Infeksi Malaria .....	36
F. Sel Imunokompeten .....	37
G. Mekanisme Asam Organik Sebagai Imunomodulator .....	39
H. Studi <i>In Silico</i> ( <i>Molecular Docking</i> ) .....	41

### BAB III METODOLOGI PENELITIAN

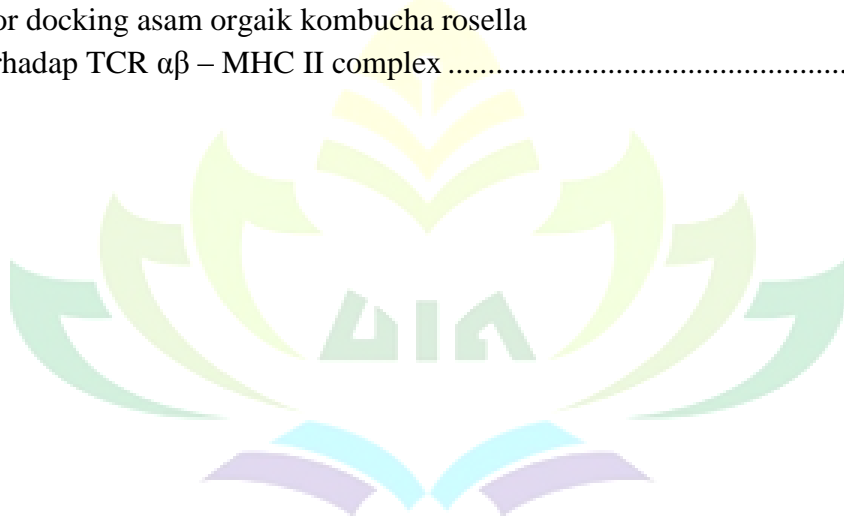
A. Metode Penelitian.....	48
B. Waktu dan Tempat Penelitian .....	48
C. Alat dan Bahan.....	48



D. Prosedur kerja.....	49
1. Pencarian data .....	49
2. Preparasi .....	49
3. Simulasi Docking .....	50
4. Analisis dan Validasi Hasil Docking .....	51
5. Visualisasi Hasil Docking .....	51
E. Metode Pengumpulan Data .....	51
F. Teknik Analisis Data.....	52
G. Alur Penelitian .....	52
H. Sistematika Pembahasan .....	53
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Gambaran Objek Penelitian .....	56
1. Identifikasi Protein Target.....	57
2. Identifikasi Ligan .....	59
B. Simulasi Docking Molekuler .....	61
1. Validasi Metode Docking .....	63
2. Analisis Hasil Docking .....	66
a. Asam Laktat .....	67
b. Asam Asetat .....	69
c. Asam Glukonat .....	71
C. Mekanisme Kerja Asam Organik Kombucha Rosella dalam Meningkatkan Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria.....	74
<b>BAB V PENUTUP</b>	
A. Simpulan .....	79
B. Rekomendasi.....	79
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kandungan senyawa kelopak bunga rosella .....	17
2.2 Mikroorganisme pada kultur kombucha .....	21
4.1 Rantai Penyusun TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex .....	58
4.2 Ligan Reseptor TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex.....	58
4.3 Deskripsi asam laktat .....	60
4.4 Deskripsi asam asetat .....	60
4.5 Deskripsi asam glukonat .....	61
4.6 Skor <i>Redocking</i> ligan alami terhadap TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex .....	63
4.7 Skor docking asam orgaik kombucha rosella Terhadap TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex .....	66



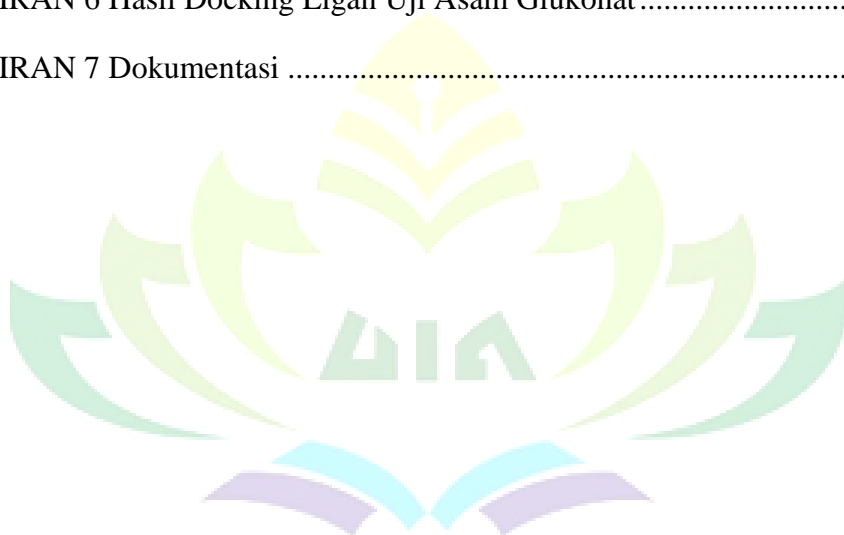


## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tanaman rosella <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	15
2.2 Teh kombucha.....	18
2.3 Pathway fermentasi alkohol .....	23
2.4 Pathway fermentasi asam asetat.....	24
2.5 Perbedaan morfologi <i>Plasmodium</i> sp.....	32
2.6 Siklus hidup <i>Plasmodium</i> sp .....	35
2.7 Skema sistem imun pada infeksi malaria .....	36
4.1 Struktur TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex .....	57
4.2 Desain asam laktat.....	59
4.3 Desain asam asetat .....	60
4.4 Desain asam glukonat .....	61
4.5 Perubahan konformasi ligan alami sebelum dan sesudah <i>redocking</i> .....	64
4.6 Perbedaan ikatan ligan alami sebelum dan sesudah <i>redocking</i> .....	65
4.7 Jarak ligan asam laktat sebelum dan sesudah <i>docking</i> .....	68
4.8 Visualisasi hasil docking asam laktat dengan TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex .....	68
4.9 Jarak ligan asam asetat sebelum dan sesudah <i>docking</i> .....	70
4.10 Visualisasi hasil docking asam asetat dengan TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex .....	71
4.11 Jarak ligan asam glukonat sebelum dan sesudah <i>docking</i> .....	72
4.12 Visualisasi hasil docking asam glukonat dengan TCR $\alpha\beta$ – MHC II complex .....	73

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
LAMPIRAN 1 Proses Docking Molekuler .....	86
LAMPIRAN 2 Visualisasi Hasil Docking .....	95
LAMPIRAN 3 Hasil Redocking Ligan Alami.....	97
LAMPIRAN 4 Hasil Docking Ligan Uji Asam Laktat.....	99
LAMPIRAN 5 Hasil Docking Ligan Uji Asam Asetat.....	101
LAMPIRAN 6 Hasil Docking Ligan Uji Asam Glukonat .....	103
LAMPIRAN 7 Dokumentasi .....	105





# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Penegasan Judul

Penulis memiliki kewajiban memaparkan arti kata yang menyusun kalimat judul penelitian ini. Penegasan judul akan memberikan pemahaman yang benar kepada pembaca mengenai penelitian ini. Adapun judul penelitian ini adalah **“Studi Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria Dilihat dari Analisa Docking Senyawa Asam Organik Kombucha Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)”**. Pengertian dari beberapa kata penyusun kalimat judul akan diuraikan sebagai berikut:

1. Kata “studi” memiliki arti penelitian ilmiah, kajian, atau telaahan.<sup>1</sup>
2. Kata “sel imunokompeten” bermaksud sel limfosit yang telah matang dan memiliki kemampuan dalam merespon imunologik. Dua jenis sel imunokompeten berdasarkan tempat diferensiasinya yaitu ada sel Limfosit T dan Limfosit B.<sup>2</sup>
3. Kata “malaria” bermakna penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* sp.
4. Kata “analisa” berarti penyelidikan terhadap suatu peristiwa.
5. Kata “Docking” memiliki arti perkaitan, penambatan atau penghubungan.

---

<sup>1</sup> “Kamus Besar Bahasa Indonesia,” n.d.

<sup>2</sup> Ahmad Yasirin, Setya Rahayu, and Said Junaidi, “Latihan Senam Aerobik Dan Peningkatan Limfosit Cd4 (Kekebalan Tubuh) Pada Penderita Hiv,” *Journal of Sport Sciences and Fitness* 3, no. 3 (2014): 1–6, <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/jssf>.

6. Kata “senyawa asam organik” berarti senyawa kimia dengan satu atau lebih radikal karboksil dalam susunannya.
7. Kata “kombucha rosella” memiliki pengertian sebagai minuman olahan tradisional dari kelopak bunga rosella yang melalui proses fermentasi.

## B. Latar Belakang Masalah

Indonesia sebagai negara berkembang dan beriklim tropis, memiliki ancaman yang menjadi salah satu penyebab tingginya tingkat morbiditas, yaitu penyakit malaria. Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium* pada sel darah merah. *Plasmodium* tergolong dalam kelompok endoparasit atau parasit yang hidup dan berkembang biak dalam tubuh inang. Pada kasus malaria ini, *Plasmodium* akan melangsungkan siklus hidup di dalam sel darah merah manusia. Adanya siklus ini menyebabkan terjadinya perubahan jumlah sel darah di dalam tubuh inang.<sup>3</sup>

Teuku Romi Imansyah Putra dalam artikelnya, juga mendefinisikan malaria sebagai penyakit infeksi karena adanya *Plasmodium* dalam sel darah pada manusia. Penyakit ini dapat ditularkan secara alami melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina, yang membawa *Plasmodium* dari penderita malaria ke individu lain. Malaria menjadi masalah kesehatan yang cukup berpengaruh terhadap angka kematian penduduk. Bertalian dengan itu, tingginya angka kematian penduduk dapat menyebabkan turunnya

---

<sup>3</sup> Fridolina Mau and Mulatsih, “Perubahan Jumlah Limfosit Pada Penderita Malaria Falciparum Dan Vivax,” *Buletin Penelitian Kesehatan* 45, no. 2 (2017): 97–102, <https://doi.org/10.22435/bpk.v45i2.6288.97-102>.

produktivitas di Indonesia. Oleh karena itu, malaria masih menjadi penyakit yang mengancam kesehatan masyarakat di negara tropis maupun sub-tropis.<sup>4</sup>

Nyamuk *Anopheles* betina berperan sebagai vektor atau pembawa parasit *Plasmodium* pada kasus malaria. Berdasarkan data dinas kesehatan Provinsi Lampung pada tahun 2016, di Bandar Lampung saja setidaknya ada 12 jenis nyamuk *Anopheles* sp. yang menjadi vektor parasit *Plasmodium* yaitu : *Anopheles sundaicus*, *Anopheles vagus*, *Anopheles acconitus*, *Anopheles barbirotris*, *Anopheles subpictus*, *Anopheles indefinitus*, *Anopheles kochi*, *Anopheles minimus*, *Anopheles tessellatus*, *Anopheles maculatus*.<sup>5</sup> Adanya variasi jenis nyamuk ini berpengaruh terhadap persebaran parasit *Plasmodium* di masyarakat. Selain persebarannya, munculnya variasi jenis *Plasmodium* yang menginfeksi juga dapat terjadi.

Penyakit malaria di Indonesia disebabkan oleh beberapa jenis *Plasmodium* yaitu sebagai berikut : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* dan terakhir ada *Plasmodium knowlesi* yang baru ditemukan pada tahun 2012 khusus di daerah Kalimantan Selatan.<sup>6</sup> Variasi jenis *Plasmodium* menyebabkan munculnya penyakit malaria yang bervariasi juga. Selain menimbulkan variasi jenis penyakit, infeksi dua jenis *Plasmodium* atau lebih juga dapat menimbulkan malaria komplikasi.

---

<sup>4</sup> Teuku Romi Imansyah Putra, "Malaria Dan Permasalahannya," *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* 11, no. 2 (2011): 103–14.

<sup>5</sup> Arif Yudho Prabowo, Hotman Sijabat, and Fajar Yuwanto, "Profile of Malaria in The Hospital of Indonesian National Army , Bandar Lampung," *Jurnal Kedokteran UNILA* 3, no. 1 (2019): 84–91.

<sup>6</sup> Mau and Mulatsih, "Perubahan Jumlah Limfosit Pada Penderita Malaria Falciparum Dan Vivax."



Pemerintah menyarankan pemberian ACT (*Artemisin-based Combination Therapy*) untuk pengobatan penyakit malaria saat ini.<sup>7</sup> Akan tetapi, pemberian kombinasi ini masih memiliki kesempatan adanya kesalahan dengan terjadinya resistensi pengobatan. Greater Mekong Asia Tenggara pada tahun 2011 melaporkan timbulnya resistensi *Artemisinin*. Peristiwa ini menjadi bukti bahwa kesempatan resistensi masih bisa terjadi. Resistensi berdampak terhadap perluasan penyakit malaria hingga menyebabkan kematian.<sup>8</sup> Oleh karena itu, perlunya solusi untuk mencegah perluasan serta terjadinya komplikasi malaria.

Salah satu upaya yang dapat dilakukan yaitu pemanfaatan tumbuhan herbal, berkhasiat, ekonomis dan memiliki efek samping rendah. Tumbuhan tersebut dapat dimanfaatkan sebagai alternatif terapi pendamping penderita malaria. Adapun beberapa contoh tumbuhan yang telah diteliti dapat digunakan sebagai antimalaria seperti rimpang bangle, daun johar, mengkudu, langsung, pinang, bunga sepatu, dan lain sebagainya.

Berikut beberapa penelitian yang membuktikan bahwa beragam jenis tumbuhan yang dapat dijadikan minuman atau obat terapi pendamping pada penyakit malaria. Intani *et al* 2016 “*Potential of Cibodas Botanic Gardens Plant Collections as the Future of Antimalarial Medicine*” Farid Kuswantoro 2017 “*Traditional Anti Malaria Plants Species of Balikpapan Botanic Garden, East Kalimantan-Indonesia.*” Ferry Fitriya Ayu Andika 2017 “Uji

---

<sup>7</sup> RI Kemetenterian Kesehatan, *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

<sup>8</sup> Yenni Yusuf, “Anti-Malarial Drug Resistance,” *MKA* 37, no. 1 (2014): 65–69.

aktivitas antimalaria ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) terhadap *Plasmodium Berghei* secara In Vivo.”

Tumbuhan yang digunakan sebagai terapi pendamping penyakit malaria diasumsikan tidak akan menimbulkan resistensi. Salah satu contohnya yaitu penggunaan daun johar sebagai antimalaria. *Cassarin A* yang dimiliki oleh daun johar merupakan senyawa yang paling aktif dalam mengentaskan malaria. *Cassarin A* pada johar menjadi terapi pendamping dari penggunaan *Artemesinin* sebagai obat utama. Hal ini selaras dengan pendapat *World Helth Organization* (WHO) yang menyarankan penggunaan obat malaria lebih baik tidak berdiri sendiri untuk mencegah terjadinya resistensi.<sup>9</sup>

Selain memanfaatkan tumbuhan sebagai obat antimalaria, upaya lain yang dapat dilakukan adalah memanfaatkan tumbuhan untuk meningkatkan sistem imun. Ada banyak jenis tumbuhan yang berperan di bidang kesehatan dan bermanfaat dalam upaya memelihara kesehatan tubuh. Seperti apa yang sudah Allah sampaikan dalam Al-Qur'an Surat As-Syu'ara ayat 7-8.

Allah SWT berfirman dalam QS. As-Syu'ara' ayat 7-8.

أَو لَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً ۖ وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾

Artinya : “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan) yang baik? Sesungguhnya pada yang

<sup>9</sup> PIH UNAIR, “Pakar Obat Herbal Unair Kembangkan Antimalaria,” Info Iptek Dikti., 2017, <https://ristekdikti.go.id/info-ip-tek-dikti/pakar-obat-herbal-unair-kembangkan-antimalaria>.

*demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah. Dan kebanyakan mereka tidak beriman” (QS. As-Syu’ara’ : 26 (7-8))<sup>10</sup>*

Tafsir Ibnu Katsir, dalam ayat di atas Allah SWT menegaskan akan Kekuasaan-Nya yang mampu menciptakan segala sesuatu. Meskipun tak sedikit manusia yang tidak beriman kemudian mendustakan Rasul dan Kitab-Nya.<sup>11</sup> Tafsir Al-Misbah oleh Quraish Shihab, apakah mereka akan terus tetap kufur dan dusta serta tidak merenungi sebagian ciptaan Allah di bumi? Sebenarnya, jika mereka berfikir dan memperhatikan apa yang Allah telah ciptakan, pastilah mereka akan memperoleh petunjuk. Kamilah yang menumbuhkan beraneka macam tumbuh-tumbuhan yang mendatangkan manfaat. Semua itu hanya Allah SWT lah yang dapat melakukannya.<sup>12</sup>

Setelah memahami tafsir ayat diatas, betapa perlunya pengetahuan kita akan berbagai macam jenis tumbuhan sebagai bentuk syukur atas limpahan nikmat dari Allah SWT. Terlebih lagi karena banyak tumbuhan yang baik dan bermanfaat bagi kehidupan kita, seperti rosella misalnya. Rosella memiliki kelopak bunga yang dapat dijadikan bahan minuman sejenis sirup yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan tubuh. Rosella memiliki berbagai kandungan senyawa kimia seperti fenol, flavonoid dan pigmen warna merah yang dihasilkan dari empat senyawa antosianin. *Cyanidin 3-sambubioside*

<sup>10</sup> Departemen Agama RI, *Mushaf Al-Qur’an Terjemah* (Jakarta: Al-Huda Kelompok Gema Insani, 2002).

<sup>11</sup> M. Nasib Ar-Rifa’i, *Ringkasan Tafsir Ibnu Katsir Jilid 3* (Jakarta: Gema Insani Press, 2000).

<sup>12</sup> M. Quraish Shihab, *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan Dan Keserasian Al-Qur’an* (Lentera Hati, 2002).



sebagai salah satu pigmen utamanya.<sup>13</sup> Antosianin juga berperan sebagai antioksidan alami yang dapat menangkal radikal bebas.

Kelopak bunga rosella dapat diolah menjadi minuman fungsional. Beragam jenis olahan dari kelopak bunga rosella, salah satunya kombucha rosella. Kombucha adalah salah satu minuman tradisional yang menyegarkan dan baik untuk kesehatan tubuh. Biasanya kombucha terbuat dari air teh manis yang difermentasikan selama 7-10 hari. Dalam prosesnya dibantu oleh bakteri dan beberapa jenis yeast. Teh kombucha mengandung kurang lebih 0,5-1% alkohol, dengan pH asam yang berkisar antara kurang lebih 3 - 5,5.<sup>14</sup> kombucha dapat dibuat dari beberapa jenis tumbuhan salah satunya dari kelopak bunga rosella *Hibiscuss sabdariffa* ini.

Kombucha rosella dihasilkan melalui proses fermentasi. Kita ketahui bahwa fermentasi adalah proses adanya perubahan secara kimiawi dari senyawa organik yang terkandung oleh enzim yang dihasilkan oleh mikroba. Kombucha rosella mengalami dua kali fermentasi, yaitu fermentasi alkohol dan fermentasi asam asetat. Fermentasi pertama mengubah glukosa menjadi etanol, kemudian dilanjutkan dengan fermentasi asam asetat yang mengubah hasil fermentasi pertama yaitu etanol menjadi asam asetat. Fermentasi ini berlangsung beberapa hari untuk mendapatkan hasil yang sempurna. Biasanya fermentasi kombucha rosella berlangsung selama 10-15 hari.

---

<sup>13</sup> Paramee Chumsri, Anchalee Sirichote, and Arunporn Itharat, "Studies on the Optimum Conditions for the Extraction and Concentration of Roselle (*Hibiscus Sabdariffa* Linn.) Extract," *Songklanakarin Journal of Science and Technology* 30, no. SUPPL. 1 (2008): 133–39.

<sup>14</sup> Merkuria Karyantina and Sumarmi, "Kombucha Rosela Sebagai Minuman Probiotik," *Research Fair Unisri 2019* 3, no. 1 (2019): 347–54.

Kombucha rosella memiliki kandungan asam organik yang tinggi setelah melalui proses fermentasi. Pada umumnya asam organik yang mendominasi kombucha adalah asam asetat, asam glukonat dan asam glukonarat. Akan tetapi beberapa penelitian juga menunjukkan terdapat kandungan asam laktat pada kombucha rosella. Total asam paling tinggi biasanya terdapat pada kombucha yang melalui fermentasi selama 9-10 hari. Baru-baru ini, ada beberapa penelitian yang memperlihatkan bahwa kombucha rosella memiliki efek imunomodulator. Hal ini diduga karena adanya kandungan flavonoid dan asam organik dalam kombucha rosella. Maria dkk mengungkapkan bahwa fermentasi kombucha rosella hari ke-10 menunjukkan aktivitas imunostimulator paling tinggi karena kandungan asam yang cenderung meningkat.

Sifat imunomodulator didapat dari bahan-bahan rekombinan, sintetik maupun sistem ilmiah sebagai obat-obatan yang bisa mengembalikan keseimbangan sistem imun pada proses imunoterapi. Seperti penjelasan pada paragraf sebelumnya, kombucha rosella diasumsikan memiliki sifat imunomodulator. Maka dari itu, kombucha rosella dengan sifat imunomodulatornya dapat mengembalikan keseimbangan sistem imun dengan cara meningkatkan proliferasi sel limfosit.

Sel imunokompeten yaitu sel limfosit menjadi target kombucha rosella dalam upayanya mengembalikan keseimbangan sistem imun. Maria dkk mengungkapkan bahwa dengan adanya efek imunomodulator, kombucha rosella dapat memfasilitasi terapi pendamping pada berbagai jenis penyakit

infeksi, untuk meningkatkan sistem imun.<sup>15</sup> Oleh karena itu, tidak menutup kemungkinan juga bahwa kombucha rosella dapat memfasilitasi terapi pendamping pada penyakit malaria, mengingat malaria juga merupakan salah satu jenis penyakit infeksi.

Berbagai upaya dilakukan untuk mengembangkan penemuan obat baru yang efektif. Seiring kemajuan teknologi, pemanfaatan teknologi komputer juga kerap digunakan dalam upaya penemuan obat baru. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan efisiensi dalam proses perancangan obat (*drug design*). Komputer memperkenalkan metode *in silico* sebagai pelengkap metode *in vivo* dan *in vitro* yang biasa digunakan dalam penemuan obat. Ilmu yang mendasari proses penemuan obat ini adalah bioinformatika. Bioinformatika memiliki cabang ilmu yang salah satunya adalah *in silico screening* atau penapisan *in silico*.<sup>16</sup>

Metode *in silico* ini sudah kerap digunakan dalam penelitian sebagai komplemen metode *in vitro* dan *in vivo*. Beberapa penelitian yang menggunakan metode *in silico* dalam penemuan obat sebagai berikut : Atim Febry Masula dkk pada tahun 2018 “Docking Molekuler senyawa metabolit sekunder *Lantana camara* Sebagai Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1”. Nya Daniaty Malau dan St Fatimah Azzahra pada tahun 2019 “Analisis Docking Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside) terhadap Reseptor

<sup>15</sup> Maria Ulfah, Dinar Putri Octaviani, and Ediati Sasmito, “Uji Aktivitas Imunomodulator Fermentasi Teh Rosela Jamur Kombucha Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Balb / C Secara in Vitro,” *Jurnal Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang* 1, no. 1 (2016): 49–56.

<sup>16</sup> Nya Daniaty Malau and St Fatimah Azzahra, “Analisa Docking Cyanidin 3, 5-Di-(6-Malonylglucoside) Terhadap Reseptor Plasmodium Falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) Sebagai Anti Malaria,” *EduMatSains: Jurnal Pendidikan, Matematika Dan Sains* 4, no. 1 (2019): 99–110.



*Plasmodium falciparum* Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) sebagai Anti Malaria”. Tosa Kusmijiyanto pada tahun 2020 “Isolasi, Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder dari Kulit Batang Tumbuhan Duku (*Lansium domesticum* Corr.) dan Studi Aktiitas Antimalaria secara *In Silico* serta skrining toksisitas.” Oleh karena itu, metode ini cukup efektif untuk digunakan sebagai metode penelitian dalam perancangan obat.

Proses penapisan *in silico* melibatkan basis data dengan struktur molekul yang relevan untuk ditambahkan pada protein target. Untuk melihat aktivitas sel imunokompeten yang dipicu oleh senyawa asam organik kombucha rosella, maka diperlukan senyawa ligan dan struktur protein tiga dimensi yang akan dijadikan target penapisan. Protein TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex dengan kode (PDB: 4GRL) digunakan sebagai protein target dalam proses penapisan ini. Sedangkan ligan yang akan digunakan adalah tiga senyawa asam organik kombucha rosella di antaranya asam laktat, asam asetat dan asam glukonat.

TCR  $\alpha\beta$  merupakan protein heterodimer yang berperan sebagai reseptor dan terletak di sisi luar limfosit T naif dan sel Limfosit T  $\alpha\beta$ . Adanya TCR inilah yang menyebabkan sel limfosit T mempunyai kemampuan untuk mengenali benda asing.<sup>17</sup> Pada prinsipnya, TCR  $\alpha\beta$  membutuhkan presentasi dan proses dari APC untuk berikatan dengan antigen. Dalam hal ini, APC yang berperan untuk mempresentasikan antigen kepada sel T naif adalah sel dendritik. Sel dendritik mempunyai molekul permukaan yang diperlukan

---

<sup>17</sup> Karnen Garna Bratawidjaja, *Imunologi Dasar* (Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006). h. 58

dalam mempresentasikan antigen kepada sel T naif yaitu molekul MHC II.<sup>18</sup> Oleh karena itu dalam simulasi ini, diharapkan nantinya antigen dapat berikatan dengan MHC II dan memicu aktivasi dan proliferasi sel Limfosit T naif yang dalam fase istirahat.

Pendekatan *in silico* ini dipilih sebab memiliki beberapa kelebihan dibandingkan menggunakan pendekatan *in vitro* maupun *in vivo*. Pendekatan *in silico* hanya membutuhkan waktu yang singkat dan tidak banyak mengeluarkan biaya dalam prosesnya. Selain itu dilakukannya percobaan dengan menggunakan metode *in silico* membantu prediksi hasil saat dilakukan percobaan lebih lanjut dengan metode *in vitro* maupun *in vivo*. Oleh karena itu, berdasarkan pemaparan di atas peneliti bermaksud melakukan kajian **Studi Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria Dilihat dari Analisa Docking Senyawa Asam Organik Kombucha Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)**.

### C. Identifikasi dan Batasan Masalah

Identifikasi masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Malaria masih menjadi penyakit infeksi yang mendominasi di negara beriklim tropis seperti Indonesia
2. Belum adanya penelitian mengenai pemanfaatan tumbuhan rosella sebagai obat terapi pendamping pada penyakit malaria.

Adapun batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

---

<sup>18</sup> Bratawidjaja. h. 63

1. Analisa docking yang dilakukan hanya untuk senyawa asam organik yang terdapat pada kombucha rosella.
2. Senyawa asam organik yang digunakan sebagai ligan adalah asam laktat, asam asetat dan asam glukonat.
3. Senyawa tersebut hanya ditambatkan pada protein target reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex.

#### **D. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah asam organik kombucha rosella berpotensi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in silico*?
2. Senyawa asam organik manakah yang paling berpotensi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in silico*?

#### **E. Tujuan Penelitian**

Tujuan dilakukannya penelitian adalah:

1. Untuk mengetahui apakah asam organik kombucha rosella berpotensi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in silico*.
2. Untuk mengetahui asam organik mana yang paling berpotensi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in silico*.

## F. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Bagi pembaca, dapat menambah bahan literasi guna meningkatkan ilmu pengetahuan, dan dapat menjadi sumber data bagi penelitian di masa mendatang.
2. Bagi peneliti, dapat menyelesaikan tugas akhir pendidikan yang dalam hal ini adalah penulisan skripsi.

## G. Kajian Penelitian Terdahulu yang Relevan

Berikut ini beberapa penelitian yang relevan terkait penelitian yang akan dilaksanakan dan menjadi bahan telaah bagi peneliti. Pertama, Penelitian Mukhani *et al* “Pengaruh Pemberian Kombucha Teh Rosella terhadap profil darah mencit (*Mus muscuus* L).” Hasil yang diperoleh, adanya peningkatan kadar eritrosit dan trombosit darah mencit. Sedangkan pemberian kombucha teh rosella dapat menekan produksi limfosit mencit. Kedua, Penelitian yang dilakukan oleh Maria Ulfah “Uji Aktivitas Imunomodulator Fermentasi Teh Rosella Jamur Kombucha Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Balb/C secara *in vitro*.” Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa FTRJK memiliki aktivitas imunostimulator terhadap proliferasi sel limfosit yang di asumsikan karena adanya kandungan flavonoid dan asam organik. Adapun keterbaharuan yang didapat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas sel imunokompeten (*human*) yang dipicu oleh senyawa asam organik kombucha rosella secara *in silico*.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)

##### 1. Taksonomi Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)

Rosella merupakan tanaman yang termasuk dalam jenis tanaman sepatu. Rosella menjadi salah satu tanaman hias luar ruangan karena memiliki estetika keindahan dari warna bunga yang merah keunguan. Akan tetapi, mayoritas masyarakat Indonesia sekarang mengenal rosella sebagai minuman fungsional sejenis yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh. Rosella dapat menyembuhkan berbagai jenis penyakit seperti hipertensi, diabetes dan diuretik.<sup>19</sup>

Bunga rosella secara taksonomi di klasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Malvales
Family	: Malvaceae
Genus	: <i>Hibiscus</i>
Spesies	: <i>Hibiscus sabdariffa</i> L.

---

<sup>19</sup> M Djaeni et al., "Ekstraksi Antosianin Dari Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* L.) Berbantu Ultrasonik: Tinjauan Aktivitas Antioksidan Ultrasonic Aided Anthocyanin Extraction of *Hibiscus Sabdariffa* L. Flower Petal: Antioxidant Activity," *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan* 6, no. 3 (2017): 2017, <https://doi.org/10.17728/jatp.236>.



(Gambar 2.1 : Tanaman rosella *Hibiscus sabdariffa*)

Sumber : Dokumentasi artikel tersedia di : [www.faanadanfolra.com](http://www.faanadanfolra.com) (09

Desember 2019)

## 2. Morfologi Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)

Bunga Rosella tergolong ke dalam tubuhan semak satu tahun, memiliki tinggi batang yang dapat mencapai 2,4 m. warna batangnya merah, dengan bentuk batang yang bulat serta permukaan batangnya berbulu; pada tangkai, daun duduk berseling 3-5 helai yang memiliki panjang 7,5- 12,5 cm dan berwarna layaknya seperti daun pada umumnya yaitu hijau. Ibu tulang daun berwarna kemerahan. Memiliki tangkai daun yang pendek, helaian daun memiliki sifat anisofili (polimorfik), helai daun yang duduk di pangkal batang tidak berbagi, berbentuk bulat telur dan tangkai daunnya pendek. Sedangkan daun yang duduk di bagian cabang dan ujung batang berbagi menjadi 3 toreh, toreh pada daun memiliki lebar mencapai 2,5 cm. Tepi daunnya beringgit, memiliki daun penumpu yang berbentuk benang; panjang tangkai daunnya mencapai 0,3-12 cm, berwarna hijau hingga merah; bentuk pangkal daun yang tumpul hingga meruncing, dan permukaannya sedikit berambut.

Bunga merupakan bunga tunggal. Kuncup bunga mulai tumbuh dari bagian ketiak daun, memiliki tangkai yang berukuran 5-20 mm. Kelopak bunganya berlekatan dan tidak gugur. Bunga berbentuk seperti lonceng, mahkota bunga berlepasan. Jumlah mahkota 5 petal berbentuk bulat telur dan terbalik, memiliki warna kuning kemerahan. Benang sarinya terletak khusus pada kolom benang sari yang panjangnya mencapai 20 mm. Kepala sarinya berwarna merah, panjang tangkai sari hanya 1 mm saja. Tangkai putik juga berada di dalam kolom pendukung benang sari. Memiliki kepala putik yang berjumlah 5 buah, kepala putik berwarna merah. Buah rosella berupa buah kapsul yang memiliki bentuk bulat telur. Ukuran buahnya 13-22 mm x 11-20 mm. Biji dari setiap buah sekitar 30-40 biji dengan ukuran berkisar 3-5 mm x 2-4 mm, biji berwarna coklat kemerahan.<sup>20</sup>

### 3. Kandungan Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)

Tanaman rosella memiliki kandungan kimia berupa: alohidroksi asam sitrat, asam malat dan asam tartat. Rosella memiliki pigmen warna merah yang dihasilkan dari empat senyawa antosianin yaitu *dephinidin 3-sambubioside* dan *cyanidin 3-sambubioside* sebagai pigmen utamanya. Selain itu terdapat juga sebagian kecil pigmen *delphinidin 3-glucoside* dan *cyanidin 3-glucoside*.<sup>21</sup> Pigmen warna antosianin yang membuat warna bunga menjadi merah. Antosianin juga berperan sebagai

<sup>20</sup> Direktorat OAI, *Rosella Hibiscus Sabdariffa L.*, Badan POM RI (Jakarta: Badan POM RI, 2010).

<sup>21</sup> Chumsri, Sirichote, and Itharat, "Studies on the Optimum Conditions for the Extraction and Concentration of Roselle (*Hibiscus Sabdariffa* Linn.) Extract."

antioksidan alami yang dapat menangkal radikal bebas. Rosella memiliki flavonoid yang mengandung mucilage dan gosipetin.<sup>22</sup> Kelopak bunga rosella memiliki *Hibiscin* sebagai pigmen khusus.

**Tabel 2.1 : Kandungan senyawa kelopak bunga rosella<sup>23</sup>**

Nama Senyawa	Jumlah
Campuran asan sitrat dan asam malat	13%
Antosianin (Gosipetin dan hibiscin)	2%
Vitamin C	0,004-0,005 %
Protein	
Berat Segar	6,7 %
Berat Kering	7,9%
<i>Flavanol glucoside hibiscritin</i>	-
<i>Flavonoid gossypetine</i>	-
<i>Hibiscetine dan sabdaretine</i>	-
<i>Delphinidin 3-monoglucoside</i>	-
<i>Cyanidin 3-monoglucoside (Chrysannin)</i>	-
<i>Dhelphinidin</i>	-

## B. Kombucha

### 1. Deskripsi Kombucha

Kombucha merupakan minuman olahan tradisional yang segar.

Didapat dari hasil fermentasi air teh selama 7-10 hari dengan berbantu

<sup>22</sup> OAI, *Rosella Hibiscus Sabdariffa L.*

<sup>23</sup> Herti Maryan and Lusi Kristiana, *Khasiat Dan Manfaat Rosela* (Depok: Pesona Depok Estate, 2005).



kerja sama antara beberapa jenis *yeast* dan bakteri dalam proses fermentasi. Kombucha memiliki kandungan alkohol lebih kurang 0,5-1 %. Nilai pH kombucha mencapai tingkat keasaman yang berkisar antara 3-5,5.<sup>24</sup>

Kombucha semakin tidak asing lagi dikalangan masyarakat. Pada tahun 2011 kombucha telah mendapat pengawasan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) sebagai minuman fungsional. Sebagai minuman fungsional, kombucha memiliki karakteristik tersendiri mulai dari penampakan warna, cita rasa, hingga tekstur yang telah dapat diterima oleh konsumen. Sebagai minuman fungsional kombucha juga cukup berperan dalam perlindungan dan pencegahan serta pengobatan dalam beberapa jenis penyakit, meningkatkan kinerja fungsi tubuh menjadi lebih optimal, hingga dapat menunda penuaan dini.<sup>25</sup>



(Gambar 2.2 : teh kombucha)

Sumber : Indokombucha 2012

<sup>24</sup> Karyantina and Sumarmi, "Kombucha Rosela Sebagai Minuman Probiotik."

<sup>25</sup> Silvana Tana and Sri Isdadiyanto, "Pengaruh Waktu Fermentasi Teh Kombucha Kadar 75% Terhadap Profil Lipid Tikus Putih," *Prosiding Seminar Nasional from Basic Science to Comprehensive Education* 1, no. 1 (2016): 30, <https://doi.org/10.14710/baf.1.1.2016.30-35>.

## 2. Mikroorganisme Pembentuk Lapisan Kombucha

### a. Bakteri

Bakteri merupakan bagian dari protista yang prokariotik. Bakteri adalah organisme uniseluler atau hanya terdiri dari satu sel. Nukleoid dan tidak memiliki membran inti. tidak memiliki pigmen klorofil. Cara hidupnya saprofit atau parasit, bereproduksi secara aseksual yaitu dengan pembelahan biner.<sup>26</sup>

Bakteri dapat dibedakan berdasarkan morfologi, kandungan kimia, nutrisi yang dibutuhkan, aktivitas biokimia dan sumber energinya. Ada beberapa bentuk bakteri yang dasar yaitu: bulat (satu: *coccus*, jamak: *cocci*), batang atau silinder (satu: *bacillus*, jamak: *bacilli*), dan spiral yaitu bakteri yang berbentuk seperti batang yang melengkung, hingga nampak melingkar-lingkar.<sup>27</sup>

Ada 5 jenis bakteri yang berhasil diidentifikasi dari kombucha yaitu : *Acetobacter xylinum*, *xylinoides*, *gluconicum*, *Acetobacter ketogenum*, *Phiciavermentans* dan *Torula varietas*.

### b. Khamir

Khamir adalah salah satu jenis jamur yang bersifat uniseluler; *nonfilamentous*, mampu membentuk pseudohifa; memiliki bentuk oval atau spheris. Pada umumnya, khamir tidak aktif bergerak (nonmotil). Reproduksi terjadi seksual dan aseksual. Reproduksi

<sup>26</sup> Agnes Sri Harti, *Mikrobiologi Kesehatan*, ed. Erang Risanto, 1st ed. (Yogyakarta: Percetakan CV. AND OFFSET, 2015).

<sup>27</sup> Sylvia T. Pratiwi, *Mikrobiologi Farmasi*, ed. Rina Astikawati and Amalia Safitri, 1st ed. (Jakarta: Pernerbit Erlangga, 2008).

aseksual terjadi dengan melakukan pembelahan (*fission*). Jenis respirasinya adalah anaerob fakultatif; saat ada O<sub>2</sub> mampu berespirasi aerob, terjadi metabolisme karbohidrat menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O. Saat tidak ada O<sub>2</sub> mampu melakukan fermentasi karbohidrat yang menghasilkan etanol dan CO<sub>2</sub>.<sup>28</sup>

Khamir yang membantu proses fermentasi kombucha adalah *Saccharomyces cerevisiae*. Ragi ini sudah terkenal dalam dunia bioteknologi, banyak jenis produk yang memanfaatkan khamir jenis ini seperti tempe, tape dan lain sebagainya. Selain itu, ada beberapa jenis khamir lain yang membantu proses fermentasi yaitu : *Saccharomyces ludwigii*, *Saccharomyces apiculatus* varietas, dan *Scyzosaccharomyces pombe*.

### 3. Kultur Khamir dan Bakteri Asam asetat

Kombucha tersusun atas kultur campuran mikroorganisme yang terdiri dari berbagai macam jenis bakteri asam asetat dan khamir. Bakteri dan khamir bekerja sama dan menghasilkan hasil yang efektif dalam pembuatan kombucha rosella. Pada proses fermentasi, bakteri dan khamir bersimbiosis menjadi jamur dipo. Jamur dipo biasa disebut juga *Simbiotic Cultur of Bacteria and Yeast* (SCOBY) guna memproduksi berbagai zat yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh.

---

<sup>28</sup> Sri Harti, *Mikrobiologi Kesehatan*.

Greenwalt menyatakan dalam penelitiannya, Mikroorganisme pada kultur campuran mikrobiologi penyusun kombucha adalah sebagai berikut.<sup>29</sup>

**Tabel 2.2 : Mikroorganisme pada kultur kombucha**

<b>Mikroorganisme</b>	<b>Spesies</b>
Bakteri	<i>Acetobacter xylinum</i> <i>Acetobacter aceti</i> <i>Acetobacter pasteurianus</i> <i>Gluconobacter</i>
Khamir	<b>Brettanomyces</b> <i>Brettanomyces bruxellensis</i> <b>Candida</b> <i>Candida fatima</i> <b>Mycoderma</b> <b>Mycotorula</b> <b>Phicia</b> <i>Phicia membrana efaciis</i> <b>Saccharomyces</b> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Saccharomyces cerevisiae sub. Aceti</i> <i>Schizosaccharomyces</i> <b>Torula</b> <i>Torulospira delbbrueckii</i> <i>Torulopsis</i> <b>Zygosaccharomyces</b> <i>Zygosaccharomyces bailii</i> <i>Zygosaccharomyces rouzis</i>

#### 4. Fermentasi Kombucha

##### a. Definisi Fermentasi

Pasteur menemukan bahwa fermentasi adalah proses dimana mikroorganisme yang disebut *yeast* (khamir) mampu mengubah gula

<sup>29</sup> C. J. Greenwalt, K. H. Steinkraus, and R. A. Ledford, "Kombucha, the Fermented Tea: Microbiology, Composition, and Claimed Health Effects," *Journal of Food Protection* 63, no. 7 (2000): 976–81, <https://doi.org/10.4315/0362-028X-63.7.976>.



menjadi alkohol pada kondisi anaerob.<sup>30</sup> Fermentasi adalah proses adanya perubahan secara kimiawi dari senyawa organik yang terkandung, oleh enzim yang dihasilkan oleh mikroba. Mikroba dalam fermentasi kombucha ini diperankan oleh bakteri dan khamir.

#### **b. Kandungan Kimia Kombucha**

Secara umum, kandungan yang terdapat dalam kombucha adalah :

- 1) Vitamin B
- 2) Vitamin B2 (Riboflavin)
- 3) Vitamin B3 (Niasin)
- 4) Vitamin B6 (Piridoksin)
- 5) Vitamin B12 (Sianokobalamin)
- 6) Vitamin B15
- 7) Vitamin C
- 8) Asam Folat
- 9) Asam Glukoronat
- 10) Asam Glukonat
- 11) Asam Asetat
- 12) Asam Chondrotin
- 13) Asam Hyaluronic
- 14) Asam Laktat
- 15) Acetaminophen
- 16) Asam Amino Esensial
- 17) Enzim
- 18) Antibiotik<sup>31</sup>

#### **c. Proses Fermentasi Kombucha**

Kombucha dalam proses fermentasinya yang berbantu simbiosis antara bakteri dan beberapa jenis *yeast*, menghasilkan selapis selulosa pada permukaan atasnya. Hal ini terjadi karena adanya interaksi dari

---

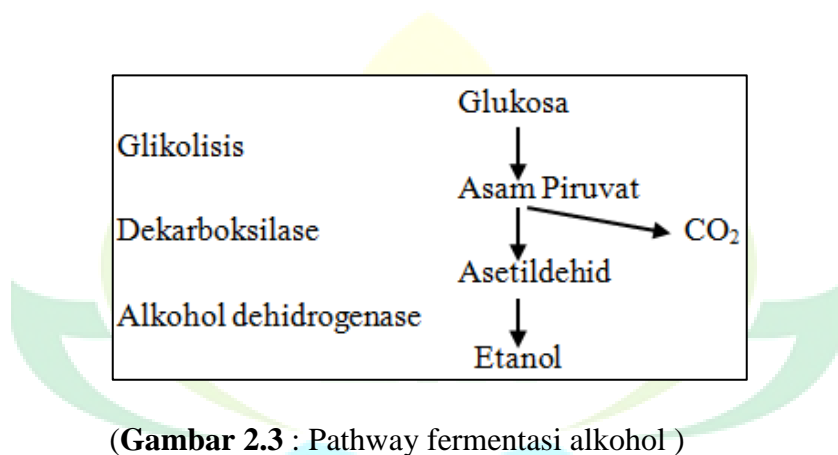
<sup>30</sup> T. Pratiwi, *Mikrobiologi Farmasi*.

<sup>31</sup> Vivin Jamilah, "Pengaruh Variasi Konsentrasi Starter Terhadap Kualitas Teh Kombucha" (Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung, 2019).

mikroorganisme tersebut. Semakin lama fermentasi tersebut dilakukan maka ketebalan selulosa akan semakin bertambah.<sup>32</sup> Biasanya dalam pembuatan kombucha memerlukan waktu 8-10 hari untuk mendapatkan cita rasa yang enak.

Fermentasi dalam proses pembuatan kombucha terjadi dua kali, pertama fermentasi alkohol kemudian dilanjutkan dengan fermentasi asam asetat.

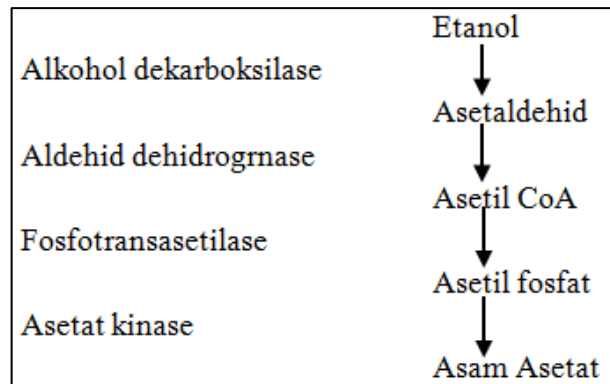
### 1) Fermentasi alkohol



Fermentasi yang pertama adalah fermentasi alkohol yang berperan dalam proses ini adalah khamir. Glukosa didegradasi melalui tahap glikolisis menjadi asam piruvat. Selanjutnya asam piruvat didekarboksilase menjadi Asetildehyd dan CO<sub>2</sub>. Kemudian enzim alkohol dehidrogenase akan mengubah asetildehyd menjadi etanol.

<sup>32</sup> Karyantina and Sumarmi, "Kombucha Rosela Sebagai Minuman Probiotik."

## 2) Fermentasi Asam Asetat



(Gambar 2.4 : Pathway fermentasi asam asetat)

Etanol atau alkohol yang sudah terbentuk pada fermentasi alkohol sebelumnya akan memasuki tahap fermentasi kedua yaitu fermentasi asam asetat. Fermentasi ini berlangsung secara aerob dan dibantu oleh beberapa jenis bakteri, tentunya bakteri asam asetat. Etanol atau alkohol akan diubah menjadi asetaldehid oleh enzim alkohol dekarboksilase. Asetalsehid selanjutnya akan dioksidasi oleh enzim aldehid dehidrogenase menjadi asetil-koenzim A (CoA). Selanjutnya CoA diubah menjadi asetil fosfat oleh enzim fosfotransasetilase. Terakhir enzim asetat kinase merubah asetil fosfat menjadi asam asetat.

### d. Asam Organik Kombucha Rosella

Pada umumnya kombucha terbuat dari larutan air teh hijau atau teh hitam. Akan tetapi, telah ditemukan juga kombucha yang terbuat dari larutan kelopak bunga rosella. Kombucha rosella dibuat dari larutan kelopak bunga rosella dan gula sukrosa. Dalam prosesnya

membutuhkan mikroba kombucha *Acetobacter xylinum* dan beberapa jenis khamir sebagai starter. Menurut Mukhani *et.al*<sup>33</sup> sukrosa yang ada kemudian dihidrolisis menjadi fruktosa dan glukosa melalui proses glikolisis yang menghasilkan etanol dan gliserol. Selanjutnya, adanya *Acetobacter xylinum* akan menggunakan sebagian glukosa yang ada untuk memproduksi asam organik seperti asam glukonat. Hal ini terjadi melalui proses biosintesis selulosa dan jalur pentosa fosfat. Profil kimia pada larutan kombucha pada umumnya didominasi oleh berbagai asam organik, jenis asam organik yang mendominasi yaitu asam asetat, asam glukonat dan asam glukonarat.<sup>34</sup>

### C. Penyakit Malaria

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menetapkan malaria menjadi salah satu penyakit utama yang perlu di tanggulangi sejak tahun 2015 sampai dengan sekarang ini. Hal ini sesuai dengan peraturan presiden No.2 tahun 2015 tentang rancangan pembangunan menengah.<sup>35</sup> Tingginya tingkat terjadinya resistensi obat anti malaria (OAM) di Indonesia menjadikan Negara Indonesia sebagai salah satu negara endemik malaria.

Setiap daerah memiliki derajat endemisitas yang berbeda-beda. Pada daerah dengan tingkat endemis yang tinggi, penderita malaria sering kali

<sup>33</sup> Mukhani Dwi Hidayanti, Sussi Astuti, and Maria Erna Kustyawati, "Pengaruh Pemberian 'Kombucha' Teh Rosella Terhadap Profil Darah Mencit (*Mus Musculus L*)," *Jurnal Agritech* 34, no. 04 (2015): 382, <https://doi.org/10.22146/agritech.9432>.

<sup>34</sup> Francesca De Filippis et al., "Different Temperatures Select Distinctive Acetic Acid Bacteria Species and Promotes Organic Acids Production during Kombucha Tea Fermentation," *Food Microbiology* 73, no. January (2018): 11–16, <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.01.008>.

<sup>35</sup> Kementerian Kesehatan, *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria*.

tidak merasakan adanya gejala klinis meski telah terjadi infeksi parasit dalam tubuhnya. Hal demikian dapat terjadi karena perubahan tingkat resistensi manusia, akan adanya parasit malaria sebagai dampak tingginya frekuensi kontak dengan parasit malaria tersebut. Ketidaksadaran penderita *carrier* (pembawa penyakit) karena tidak adanya gejala klinis yang dirasakan, mengakibatkan penderita *carrier* setiap saat bisa menularkan penyakit malaria kepada orang lain. Sehingga dengan cepat akan menimbulkan kasus baru bahkan kejadian luar biasa (KLB) bisa terjadi kapan saja.<sup>36</sup>

Upaya penanggulangan penyakit malaria telah banyak dilakukan dengan berbagai cara, akan tetapi tingkat terjadinya kasus infeksi parasit malaria tetap tinggi. Hal ini diperkirakan karena adanya resistensi vektor terhadap insektisida dan resistensi dari *Plasmodium* sp. terhadap berbagai obat anti malaria (OAM) baik ACT maupun monoterapi. Resistensi ini terjadi karena penggunaan OAM yang tidak akurat dan tidak sesuai dengan aturan pakai yang ditetapkan. Belum diketahui dengan pasti bagaimana mekanisme terjadinya resistensi *Plasmodium* sp. terhadap OAM. Akan tetapi, diduga hal ini terjadi akibat adanya perubahan genetik atau mutasi gen yang dikarenakan oleh konsumsi obat dengan dosis berubah-ubah.

## 1. Definisi Malaria

Malaria menjadi suatu jenis penyakit menular karena adanya parasit dari genus *Plasmodium* Kingdom Protozoa. Malaria ditularkan melalui

---

<sup>36</sup> Lukman Hakim, "Malaria Epidemiology and Diagnostic," *Aspirator: Journal of Vector Borne Diseases Studies* 3, no. 2 (2011): 107–16, <https://doi.org/10.22435/aspirator.v3i2.2965>.



vektor yang dalam hal ini diperankan oleh Nyamuk *Anopheles* betina. malaria berasal dari dua suku kata dalam bahasa Italia “*Mala Aria*” yang berarti udara buruk. Memiliki arti udara buruk karena pada awalnya malaria berasal dari rawa-rawa dan mengeluarkan aroma busuk.<sup>37</sup>

Sekarang ini, Malaria diartikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit dalam bentuk *Plasmodium* pada sel darah merah. Parasit *Plasmodium* akan tumbuh dan berkembang di dalam hati manusia, kemudian menginfeksi sel darah merah. Hal ini menyebabkan adanya perubahan jumlah sel darah pada manusia.<sup>38</sup>

## 2. Etiologi dan Hospes Malaria

Komponen yang menyusun persebaran penyakit malaria atau epidemiologi malaria ada tiga yaitu : (1) *Agent* parasit penyebab malaria, yang dalam hal ini adalah parasit *Plasmodium* sp. (2) *host* malaria dalam kata lain inang penyakit malaria, *host* malaria terbagi menjadi dua yaitu manusia sebagai *host intermediet* dan nyamuk sebagai *host definitive*. Manusia dikatakan sebagai *host intermediet* atau sementara karena pada manusia, *Plasmodium* tidak melakukan perkembangbiakan secara seksual. Sedangkan pada nyamuk, *Plasmodium* akan mengalami

---

<sup>37</sup> Ferry Fitriya Ayu Andika, “Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber Cassumunar* Roxb.) Terhadap *Plasmodium Berghei* Secara In Vivo” (Universitas Jember, 2017).

<sup>38</sup> Mau and Mulatsih, “Perubahan Jumlah Limfosit Pada Penderita Malaria *Falciparum* Dan *Vivax*.”

perkembangbiakan secara seksual, sehingga nyamuk di sebut sebagai *host definitive*. (3) lingkungan.<sup>39</sup>

Komponen pertama persebaran penyakit malaria adalah (*Agent*) parasit. Parasit adalah salah satu organisme yang hidupnya sangat bergantung pada organisme lain atau (inang) = hospes. Parasit dibagi dalam 2 kelompok utama yaitu : endoparasit (parasit yang hidup dalam tubuh hospes) dan eksoparasit (parasit yang hidupnya menempel pada induk di bagian luar tubuh atau di jaringan bawah kulit hospes).<sup>40</sup> Dalam kasus penyakit malaria, *Plasmodium* sp yang menginfeksi termasuk dalam jenis endoparasit. Parasit tersebut akan tumbuh dan berkembang di dalam tubuh manusia tepatnya di sel darah merah.

Parasit *Plasmodium* menginfeksi inang melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Penyakit malaria dapat terjadi pada siapa saja tanpa membedakan umur, jenis kelamin dan lainnya. Empat jenis *Plasmodium* yang dapat menyebabkan malaria yaitu : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*. Di antara empat jenis *Plasmodium* tersebut, *Plasmodium falciparum* menjadi jenis *plasmodium* yang sangat berperan dalam persebaran penyakit malaria menjadi semakin meluas. Selain itu, sangat berdampak terhadap morbiditas dan mortalitas hospes.<sup>41</sup> Berbeda dengan penjelasan di atas, beberapa penelitian menemukan satu jenis *Plasmodium* lagi yang

<sup>39</sup> Hakim, "Malaria Epidemiology and Diagnostic."

<sup>40</sup> Sri Harti, *Mikrobiologi Kesehatan*.

<sup>41</sup> Selfi Renita Rusjdi, "Malaria Pada Masa Kehamilan," *Majalah Kedokteran Andalas* 36, no. 2 (2012): 173, <https://doi.org/10.22338/mka.v36.i2.p173-178.2012>.

menginfeksi pada manusia yaitu *Plasmodium knowlesi*. *Plasmodium* ini ditemukan di Kalimantan Selatan pada tahun 2012.<sup>42</sup>

### 3. Jenis-Jenis Penyakit Malaria

Penyakit malaria dibagi dalam beberapa jenis berdasarkan *Plasmodium* yang menginfeksi yaitu sebagai berikut :

#### a. Malaria Falsiparum (Malaria Tropika)

Penyebab dari malaria falsiparum ini adalah infeksi parasit *Plasmodium falciparum*. Gejala yang timbul berupa demam yang berselang atau terputus-putus (Intermittent), juga dapat terjadi secara berkelanjutan (continue). Malaria jenis ini paling banyak menyebabkan kematian. Sehingga malaria jenis ini menjadi malaria terberat.<sup>43</sup>

Malaria falsiparum disebut juga malaria tropika dalam beberapa jurnal. Sependapat dengan pendapat sebelumnya, menurut Julia Fitriany dan Ahmad Sabiq memaparkan jenis malaria ini merupakan malaria terberat. Mereka mengatakan bahwa *Plasmodium falciparum* adalah satu satunya parasit yang berpotensi menyebabkan timbulnya penyakit mikrovaskular. Selain itu, infeksi *Plasmodium falciparum* dapat menimbulkan berbagai penyakit komplikasi yang juga berat seperti: cerebral malaria disebut juga malaria otak, anemia yang

---

<sup>42</sup> Mau and Mulatsih, "Perubahan Jumlah Limfosit Pada Penderita Malaria Falciparum Dan Vivax."

<sup>43</sup> Kemetenterian Kesehatan, *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria*.

berat, syok, gagal ginjal akut, terjadinya pendarahan, hingga sesak nafas dan lain sebagainya.<sup>44</sup>

**b. Malaria Vivax (Malaria Tertiana)**

Malaria vivax terjadi karena adanya infeksi parasit *Plasmodium vivax*. Gejala yang timbul adalah demam yang berulang dengan interval bebas demam selama 2 hari. Beberapa penemuan juga mengatakan bahwa terdapat kasus malaria berat yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*.

**c. Malaria Ovale**

Malaria ovale disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium ovale*. Gejala demam yang timbul sama dengan malaria vivax. Manifestasi klinisnya pada biasanya bersifat ringan.

**d. Malaria Malariae (Malaria Quartana)**

Penyebab dari malaria malariae adalah adanya infeksi parasit *Plasmodium malariae*. adapun gejala yang dialami yaitu demam yang berulang dengan interval bebas 3 hari.

**e. Malaria Knowlesi**

Seperti yang diketahui malaria jenis ini baru ditemukan dalam beberapa kasus di Indonesia. Malaria knowlesi disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium knowlesi*. Gejala demam yang timbul sama seperti gejala pada malaria falciparum.

---

<sup>44</sup> Julia Fitriany and Ahmad Sabiq, "Malaria," *Journal Averrous* 4, no. 1 (2018): 20.

#### 4. Transmisi Malaria

Transmisi malaria terjadi dengan dua cara, yaitu sebagai berikut:

- a. Transmisi secara alamiah terjadi melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina dari penderita ke individu lain.
- b. Transmisi secara non-alamiah melalui tranfusi darah, transfusi *plasenta* dari ibu ke janin, dan juga secara oral.<sup>45</sup>

#### 5. Gejala Malaria

Gejala malaria yang timbul sesuai dengan *Plasmodium* yang menginfeksi. Biasanya penderita mengalami demam akut yang diawali dengan stadium dingin (menggigil) dilanjutkan dengan stadium tinggi kemudian mengeluarkan banyak keringat. Gejala demam di atas disebut gejala klasik. Biasanya dijumpai pada penderita non-imun yang berada di luar daerah endemik. Selain gejala klasik, ada juga gejala lain seperti: mual, nyeri kepala, muntah, pegal-pegal, diare, dan nyeri otot, yang juga kerap dijumpai pada penderita malaria imun yang berada di daerah endemik.<sup>46</sup>

#### D. *Plasmodium* sp.

##### 1. Taksonomi *Plasmodium* sp.

Klasifikasi ilmiah *Plasmodium* sp. secara taksonomi sebagai berikut:

Kingdom : Protista

Filum : Apicomplexa

<sup>45</sup> Hakim, "Malaria Epidemiology and Diagnostic."

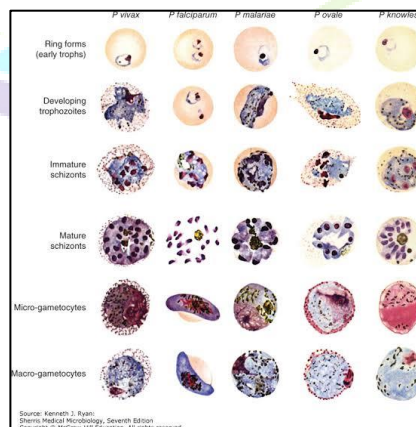
<sup>46</sup> Kementerian Kesehatan, *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria*.



Kelas : Aconoidasida  
 Ordo : Haemosporida  
 Famili : Plasmodiidae  
 Genus : *Plasmodium*  
 Spesies : *Plasmodium* sp.

## 2. Morfologi *Plasmodium* sp.

*Plasmodium* merupakan bagian dari kelompok **apicomplexa** yang hampir semua anggota kelompoknya adalah parasit pada hewan hingga penyebab penyakit serius pada manusia. *Plasmodium* adalah parasit penyebab penyakit malaria pada manusia, parasit tersebut masuk dalam tubuh inang sebagai sel *sporozoit* yang berukuran kecil dan berkembangbiak secara seksual maupun aseksual di dalam inangnya. Kelompok **apicomplexa** membutuhkan dua inang untuk menyempurnakan proses perkembangbiakannya.<sup>47</sup>



(Gambar 2.5: Perbedaan morfologi *Plasmodium* sp.)

Sumber : Dokumentasi Kenneth J. Ryan. Sherris Medical Microbiology

<sup>47</sup> Neil A. Campbell et al., *BIOLOGI*, ed. Wibi Hardani, 8th ed. (Jakarta: Penerbit Erlangga, 2010).

### 3. Siklus hidup *Plasmodium* sp.

Siklus hidup parasit *Plasmodium* sp. terjadi pada dua host atau inang yaitu manusia sebagai host intermediet dan pada nyamuk sebagai host definitive.

#### a. Siklus pada manusia

Siklus ini dimulai saat nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah manusia. Ketika menghisap darah, sporozoit yang ada di liur nyamuk akan ikut masuk kedalam peredaran darah manusia dalam jangka waktu kurang lebih 30 menit. Setelah itu sporozoit yang berhasil masuk akan mengikuti aliran darah hingga ke sel hati. Di sel hati sporozoit akan menjadi tropozoit hati, dan berkembang menjadi skizon hati yang tersusun atas merozoit hati dalam jumlah yang banyak sekitar 10.000-30.000 (tergantung spesiesnya). Fase ini disebut siklus eksoeritrositer, siklus ini berlangsung selama kurang lebih 14 hari atau 2 minggu.

Merozoit penyusun skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan mulai menginfeksi sel darah merah. Saat berada di sel darah merah merozoit akan berkembang dari stadium sporozoit sampai dengan skizon (8-30 merozoit tergantung spesiesnya). Fase ini merupakan proses perkembangan aseksual yang disebut skizogoni. Setelah itu sel eritrosit yang terinfeksi skizon akan pecah dan merozoit yang keluar kemudian melanjutkan infeksi ke sel eritrosit yang lain. Siklus ini disebut dengan siklus eritrositer.

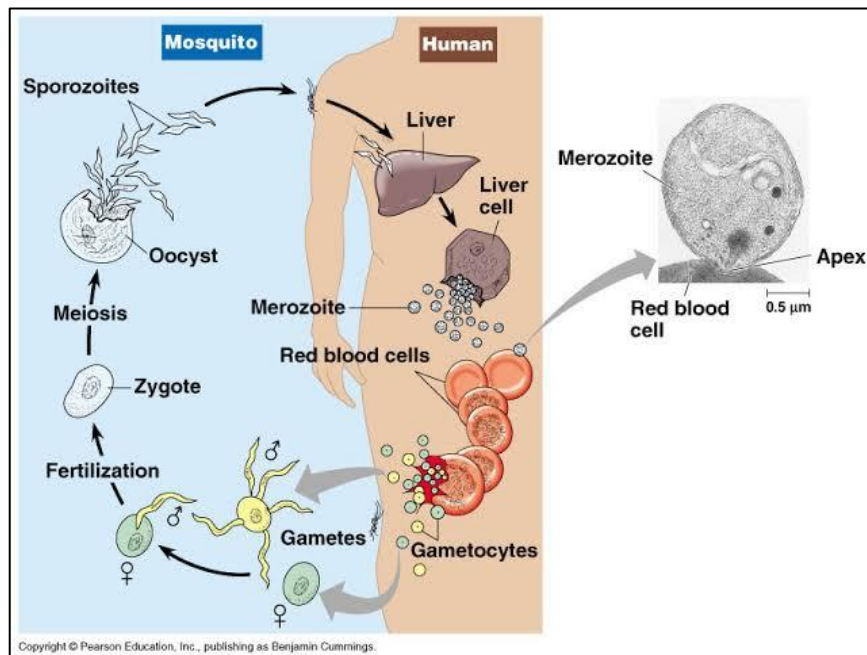
2-3 siklus skizogoni akan berlangsung di darah. Kemudian setelah itu, sebagian merozoit yang sebelumnya menginfeksi sel darah merah akan membentuk stadium seksual dalam bentuk (jantan dan betina). Siklus pada manusia terhenti di tahap ini. Kemudian dilanjutkan pada siklus di host definitive yaitu nyamuk.

**b. Siklus pada nyamuk**

Siklus pada nyamuk dimulai saat nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah manusia yang terkena penyakit malaria yang terdapat gametosit *Plasmodium* (jantan dan betina). Gametosit yang terhisap nyamuk akan mengalami perkembangbiakan secara seksual di dalam tubuh nyamuk. Gamet jantan dan gamet betina akan melangsungkan pembuahan yang kemudian membentuk zigot. Zigot akan berkembang menjadi ookinet yang memiliki kemampuan untuk menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding lambung nyamuk bagian luar, ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya berkembang menjadi sporozoit yang bersifat infeksius. Sporozoit ini siap ditularkan kembali ke manusia melalui liur nyamuk.<sup>48</sup>

---

<sup>48</sup> Romi Imansyah Putra, "Malaria Dan Permasalahannya."



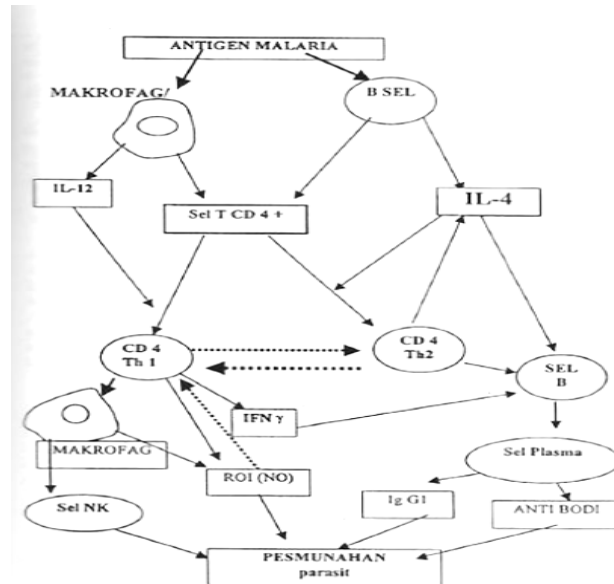
(Gambar 2.6 : Siklus hidup *Plasmodium* sp)

Sumber : Buku Campbell , Biologi edisi 8 jilid 2, hal. 148.

#### 4. *Plasmodium* sp. Sebagai Riset Ilmiah

Beberapa penelitian yang mengamati *Plasmodium* sp. Diantaranya :  
 Ardhistia *et al*, 2014 “Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Air Daun Johar (*Cassia siamea* Lamk) Terhadap *Plasmodium berghei* secara *In Vivo*.”  
 Nurhayati *et al*, 2017 “Senyawa Steroid Dari Tumbuhan *Peperomia pellucida* dan Uji Aktivitas Fraksi Terhadap *Plasmodium falciparum*.” Ni Nengah Yunita Artini *et al*, 2019 “Analisis Jenis *Plasmodium* Penyebab Malaria Terhadap Hitung Jumlah Trombosit.”

### E. Skema Respon Imun Pada Infeksi Malaria



**Gambar 2.7** Skema sistem imun pada infeksi malaria

Gambar 2.7 di atas menunjukkan bagaimana alur kerja sistem imun saat terjadi infeksi malaria. Makrofag yang teraktivasi karena infeksi plasmodium akan mensekresikan sitokin IL-12 yang kemudian dapat mengaktivasi sel Th1 CD4. Di sisi lain, makrofag yang teraktivasi juga menyebabkan aktivnya sel Th0 (CD4 induk). Selain itu sel Th0 juga dapat teraktivasi oleh sel B yang juga terpapar plasmodium. Sel B akan mensekresikan IL-4 untuk mengaktivasi sel Th2 CD4. Aktivnya sel CD4 Th1 akan memicu respon imun seluler. Sedangkan aktivnya sel CD4 Th2 akan memicu respon imun humoral.<sup>49</sup>

<sup>49</sup> Titiek Hidayati and Akrom, "Respon Imun Pada Infeksi Malaria," *Mutiara Medika* 3, no. 2 (2003): 91–101.

## F. Sel Imunokompeten

Imunitas atau kekebalan adalah respon spesifik terhadap invasi substansi lain dalam hal ini organisme asing. Imunitas digolongkan menjadi alamiah dan didapat (nonalamiah). Ada 2 kategori respon imun yaitu

### 1. Respon imunologis nonspesifik (alamiah)

Respon imun yang didapat dari keturunan genetik. Tidak terpengaruh dengan kontak antigen sebelumnya atau pengenalan spesifik. Respon ini terjadi sesudah pemaparan awal secara langsung terhadap antigen.

### 2. Respon imunologis spesifik (didapat)

Respon yang butuh waktu untuk pengenalan antigen, baru setelah itu terjadi respon. Respon diperoleh karena adanya kontak dengan antigen. Sehingga proses ini dipengaruhi oleh pemaparan antigen.

Sel Imunokompeten merupakan sel limfosit yang telah matang dan memiliki kemampuan dalam merespon imunologik. Limfosit dalam darah tidak memiliki bentuk dan ukuran tertentu. Sehingga dalam pengamatannya, sel limfosit ada yang berukuran kecil, sedang dan besar. Ukuran sel limfosit dalam darah berkisar 7-12  $\mu\text{m}$ . Dua jenis sel imunokompeten berdasarkan tempat diferensiasinya yaitu ada sel Limfosit T dan Limfosit B. Sel limfosit T sebelum masak akan mengalami diferensiasi di kelenjar tymus, sedangkan sel limfosit B akan berdiferensiasi di jaringan yang disebut bursa ekivalen.<sup>50</sup>

---

<sup>50</sup> Yasirin, Rahayu, and Junaidi, "Latihan Senam Aerobik Dan Peningkatan Limfosit Cd4 (Kekebalan Tubuh) Pada Penderita Hiv."



## 1. Sel T

65-80 % dari jumlah limfosit dalam sirkulasi darah adalah Sel T. Sel T dan Sel B tidak bisa dibedakan secara mikroskopis. Sel T memiliki reseptor pada permukaannya. Fungsi dari Sel T adalah membantu Sel B dalam sintesis antibodi, mengenali serta menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Selain itu, Sel T juga yang berperan dalam mengaktifkan makrofag dalam fagositosis dan menentukan batasan serta mengatur kualitas sistem imun.<sup>51</sup>

Sel T terdiri dari beberapa macam yaitu : Sel Th (*T helper*), Sel Ts (*T supresor*), Sel Tdh (*T delayed hypersensitivity*) dan Sel Tc (*T cytotoxic*). Macam-macam Sel T tersebut memiliki fungsi yang berbeda. Sel Th dan Sel Ts biasa disebut juga dengan istilah Sel *T Regulation*, sedangkan Sel Tdh dan Sel Tc disebut juga dengan Sel *T Efektor*.<sup>52</sup>

## 2. Sel B

Sel B dalam sirkulasi darah, memiliki jumlah 5-15 % dari jumlah leukosit. Sel B berfungsi dalam mensintesis antibodi. Sel B memiliki ciri yaitu: Ig yang dimiliki akan disekresikan dan melekat pada permukaan sel sebagai reseptor Ag. Ig dibedakan menjadi lima macam, yaitu : Ig G, Ig M, Ig A, Ig D dan Ig E. Masing-masing Ig memiliki struktur dan fungsinya sendiri.<sup>53</sup>

---

<sup>51</sup> Sri Harti, *Mikrobiologi Kesehatan*.

<sup>52</sup> Sri Harti.

<sup>53</sup> Sri Harti.

Sel limfosit pada hospes dalam kasus penyakit malaria, akan mengalami perubahan jumlah yang cukup signifikan. Jumlah limfosit akan meningkat saat terjadi infeksi parasit *Plasmodium*. Hal ini bisa terjadi karena sel T helper 1 yang merupakan salah satu jenis limfosit berproliferasi secara berlebihan. Selain itu, adanya infeksi *Plasmodium* ini juga dapat menyebabkan Leukositosis pada masa akut infeksi atau awal infeksi.<sup>54</sup>

### G. Mekanisme Asam Organik Sebagai Imunomodulator

Imunomodulator biasanya dikenal sebagai *biological respons modifier*. Imunomodulator merupakan berbagai macam bahan rekombinan, sintetik, maupun sistem alamiah sebagai obat-obatan yang mengembalikan ketidakseimbangan imun yang digunakan pada imunoterapi.<sup>55</sup> Terapi imunomodulator juga disebut pengobatan yang memodifikasi respon imun dengan cara yang baik.<sup>56</sup> Beberapa penelitian menjelaskan mekanisme kerja kombucha rosella (*Hibiscus safdariffa* L.) sebagai imunomodulator yaitu dengan cara meningkatkan proliferasi sel limfosit.<sup>57</sup>

Secara umum, limfosit akan mengalami proliferasi saat terjadi pengikatan antigen pada reseptor permukaan sel T bersama interleukin-1 (IL-1) dari *Antigen Presenting Cell* (APC) yang dapat mengaktivasi protein G. Kemudian protein G akan mengaktivasi enzim fosfolipase C. Fosfolipase C

<sup>54</sup> Mau and Mulatsih, "Perubahan Jumlah Limfosit Pada Penderita Malaria Falciparum Dan Vivax."

<sup>55</sup> Kencana Wulan and Indropo Agusni, "Penggunaan Imunomodulator Untuk Berbagai Infeksi Virus Pada Kulit," *BIKK Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin* 27, no. 1 (2015): 63–64.

<sup>56</sup> Kenneth Murphy and Casey Weaver, *Janeway's Immunobiology*, 9th ed. (New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2017).

<sup>57</sup> Ulfah, Octaviani, and Sasmito, "Uji Aktivitas Imunomodulator Fermentasi Teh Rosela Jamur Kombucha Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Balb / C Secara in Vitro."

akan memecah fosfatidil inositol bifosfat (PIP<sub>2</sub>) menjadi diasilgliserol (DAG) dan trifosfat inositol (IP<sub>3</sub>) pada membran plasma. IP<sub>3</sub> berdifusi dari membrane ke sitosol kemudian berikatan dengan protein reseptor pada permukaan sitoplasmik *calcium-sequestering compartment*. Pengikatan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi ion Ca<sup>2+</sup> sitosol. DAG dan peningkatan konsentrasi ion Ca<sup>2+</sup> mengaktivasi enzim protein kinase C. Aktivitas protein kinase C akan memfosforilasi atau memindahkan gugus fosfat ke residu serin atau treonin spesifik pada protein membrane sehingga mengaktivasi pertukaran Na<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> yang berakibat pada peningkatan pH. Peningkatan pH ini kemudian menjadi sinyal pada sel untuk melakukan proliferasi. Aktivasi protein kinase C akan menstimulasi produksi interleukin-2 (IL-2) yang mengaktivasi sel B atau sel T untuk berproliferasi.<sup>58</sup>

Setelah melalui proses fermentasi, kombucha rosella yang memiliki kandungan asam asetat akan menunjukkan aktivitas imunostimulator terhadap proliferasi sel limfosit.<sup>59</sup> Mekanisme kerja proliferasi sel limfosit yang dipicu oleh kandungan senyawa asam organik dari kombucha rosella tetap sama seperti pada umumnya.<sup>60</sup> Kandungan senyawa asam organik tersebut berperan sebagai antigen yang akan dikenali oleh MHC II. MHC II yang sebagai APC akan mempresentasikan antigen kepada sel T naif untuk memicu aktivasi dan proliferasi sel T naif itu sendiri. Kandungan senyawa

---

<sup>58</sup> Ulfah, Octaviani, and Sasmito.

<sup>59</sup> Ulfah, Octaviani, and Sasmito.

<sup>60</sup> Maria Ulfah et al., "uji aktivitas imunostimulator ekstrak etanol dan fraksi-fraksi kelopak bunga rosella (*hibiscus sabdariffa* L.) Terhadap proliferasi sel limfosit mencit galur swiss secara in vitro beserta identifikasi kandungan kimianya," *Prosiding SNST* 1, no. 1 (2014): 17–22.

tersebut akan terikat pada reseptor di permukaan MHC II antigen melalui ikatan hidrogen.

#### H. Studi *In Silico* (Molecular Docking)

*In Silico* secara terminologi, berarti logam utama yang menyusun komponen komputer (Chip) berbahan silica (Si). *In Silico* merupakan metode penemuan obat baru yang menggambarkan suatu kondisi atau keadaan nyata dengan menggunakan suatu program khusus dalam simulasi komputer. Metode ini memiliki daya tarik tersendiri. Prosesnya yang cepat dan pengeluaran biaya yang sangat ekonomis menjadikan metode ini cukup menjanjikan keberhasilan dalam identifikasi senyawa ataupun penemuan obat baru.

Metode *In silico* memiliki cakupan yang luas diantaranya :

1. Studi *docking*, yaitu mempelajari komputasi pada ligan yang akan ditambatkan dengan protein target.
2. Formasi kimia yaitu adanya aktivitas dan struktur yang berkorelasi dengan menggunakan sarana statistika.
3. Bioinformatika, yaitu senyawa ligan dan target yang didapat dari data genom.<sup>61</sup>

Metode ini ditunjang oleh beberapa perangkat lunak komputer. Ada banyak sekali aplikasi yang dapat digunakan dalam menjalankan penelitian

---

<sup>61</sup> Werner J. Geldenhuys et al., "Optimizing the Use of Open-Source Software Applications in Drug Discovery," *Drug Discovery Today* 11, no. 3–4 (2006): 127–32, [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03692-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03692-5).

ini diantaranya *Autodock Tools 1.5.6* dan *Discovery studio visualizer*. Penggunaan metode *in silico* biasanya banyak terjadi pada bidang farmasi. Akan tetapi metode ini hanya sebatas memprediksi kemungkinan aktivitas yang terjadi antara dua senyawa yang ditambahkan. Oleh karena itu penelitian ini juga harus didukung dengan uji lanjutan seperti uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memperkuat bukti bahwa aktivitas antara dua senyawa yang ditambahkan pada uji *in silico* itu benar adanya.

## 1. Sumber Informasi Database

### a. Protein Data Bank

*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank* (RCSB PDB) merupakan satu satunya situs penyimpanan data struktural primer makromolekul biologis di dunia. PDB adalah titik awal untuk memulai pembelajaran dalam ilmu bioinformatika struktural. Saat ini, ada lebih dari 32.500 data yang tersimpan pada situs ini.<sup>62</sup> Pada situs ini dapat ditemukan protein target yang akan digunakan dalam proses penambatan molekul.

### b. PubChem

PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah sebuah database terbuka yang menyimpan berbagai informasi mengenai entitas kimia, mulai dari molekul kecil, lipid, karbihidrat, asam amino dan asam nukleat. PubChem ditetapkan sebagai komponen program

<sup>62</sup> Helen M. Berman et al., "The Protein Data Bank," *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* 58, no. 6 I (2002): 899–907, <https://doi.org/10.1107/S0907444902003451>.

perpustakaan molekuler pada tahun 2004 oleh *National Institute of Health* AS (NIH). Mulai saat itu PubChem menjadi sumber informasi kimia untuk berbagai bidang ilmu pengetahuan, seperti biologi kimia, kimia informasi dan kimia obat.<sup>63</sup> Senyawa ligan yang akan digunakan dalam proses docking dapat ditemukan dalam situs ini.

## 2. Perangkat Lunak

### a. *Autodock Tool 1.5.6*

Autodock merupakan prosedur otomatis yang berperan dalam memprediksi interaksi antara molekul ligan dan makromolekul target. Motivasi ini muncul karena adanya masalah dalam mendesain senyawa bioaktif, terutama perancangan obat yang menggunakan bantuan komputer. Adapun tujuan dari diadakannya program komputasi ini adalah untuk membantu peneliti dalam menentukan kompleks biomolekuler.<sup>64</sup> Penambatan yang ideal didapat saat interaksi ligan dan protein target yang dihasilkan minimum. Hal ini dilihat melalui proses eksplorasi dari setiap derajat kebebasan (*degree of freedom*) yang ada di dalam sistem. Akan tetapi, meskipun proses penambatan ideal sudah ditemukan, tetap harus dibandingkan dengan penelitian struktur yang dilakukan di laboratorium.

---

<sup>63</sup> Sunghwan Kim et al., "Literature Information in PubChem: Associations between PubChem Records and Scientific Articles," *Journal of Cheminformatics* 8, no. 32 (2016): 1–15, <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0142-6>.

<sup>64</sup> Garrett M. Morris et al., *AutoDock Version 4.2*, Citeseer (AutoDock 4, 2012), <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.363.3063&rep=rep1&type=pdf>.



**b. *Discovery Studio Visualizer***

*Discovery Studio Visualizer* adalah perangkat lunak yang digunakan dalam visualisasi struktur molekul untuk dapat melihat gambaran interaksi dari molekul tersebut. Perangkat ini menghasilkan kualitas gambar yang sangat baik. Aplikasi ini dapat dioperasikan pada komputer dengan sistem operasi Windows maupun Linux.

**3. Saran LIPI dalam melakukan penambatan molekul**

Berikut beberapa saran yang disampaikan oleh LIPI dalam melakukan penambatan molekul

- a. Carilah file struktur tiga dimensi protein pada situs RSCB Protein Data Bank (<http://www.pdb.org>). Gunakan struktur yang dihasilkan melalui percobaan sinar X (struktur kristal), dengan resolusi  $\leq 2,5$ , yang sudah mengandung ligan. Gunakan struktur yang sesuai dengan spesies yang sedang Anda teliti.
- b. Pahami peran dari protein yang akan Anda gunakan di dalam alur metabolisme atau alur sinyal kimiawi. Kenalilah ligan alami dari protein tersebut. Kenalilah asam-asam amino pada situs aktif atau situsambat protein itu yang berinteraksi dengan ligan.
- c. Gunakan perangkat lunak gratis
- d. Di dalam penambatan molekul, biasanya digunakan protein yang sudah mengandung ligan (holostructure). Posisi dan orientasi ligan

bawaan tersebut dijadikan sebagai acuan untuk menilai kualitas pose yang dihasilkan dari penambatan molekul.<sup>65</sup>

#### 4. Komponen dalam simulasi docking

Berikut beberapa komponen dalam simulasi docking yang perlu diperhatikan :

##### a. Makromolekul (protein target)

Makromolekul adalah molekul besar yang biasanya berupa protein, asam nukleat, lipid serta karbohidrat. Makromolekul biasanya terdiri dari banyak residu atom yang terikat kuat satu sama lain dengan ikatan kovalen. Pada proses simulasi docking, makromolekul berperan sebagai protein target penambatan.<sup>66</sup>

##### b. Ligan (senyawa uji)

Ligan merupakan senyawa kecil atau molekul sederhana dan kompleks serta bersifat sebagai donor. Dalam simulasi docking, ligan akan memberikan pasangan elektronnya kepada residu yang tidak memiliki ikatan.

##### c. Nilai *Binding Energy* dan Nilai Konstanta Inhibisi

Kedua nilai ini merupakan parameter utama keberhasilan simulasi docking. Kedua nilai ini menunjukkan afinitas pengikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin negatif nilai afinitas pengikatannya maka

<sup>65</sup> Andrianopsyah Mas Jaya Putra, "Penambatan Molekul (Molecular Docking) Dengan Metode Komputasi," in *Komputasi a Tool for Modern Science* (TGJ LIPI, 2014), <http://www.fisikanet.lipi.go.id/utama.cgi?artikel&1091919408>.

<sup>66</sup> Triwibowo Yuwono, *Biologi Molekular*, ed. Amalia Safirti, 1st ed. (Yogyakarta: Penerbit Erlangga, 2005). h. 22

energi yang dibutuhkan ligan untuk berikatan dengan protein target lebih kecil. Sehingga ikatan yang terjadi antara keduanya akan lebih stabil.

d. Nilai RMSD

RMSD (*Root Mean Square Deviation*) adalah tolak ukur yang digunakan dalam mengevaluasi proses docking yang dilakukan sudah sesuai atau belum. Nilai RMSD juga memperlihatkan seberapa besar perubahan konformasi atau pose ligan alami sebagai parameter docking saat sebelum dan sesudah (*redocking*). Semakin kecil nilai RMSD, maka semakin dekat letak ligan setelah *redocking* dengan letak ligan sebelum *redocking* (hasil kristalografi). Metode docking dapat dikatakan valid apabila nilai  $\text{RMSD} \leq 2$  atau setidaknya  $\leq 5^{67}$ , ini berarti semakin kecil nilai RMSD yang didapat maka menunjukkan perubahan konformasi ligan yang sedikit, dan jarak antara ligan sebelum dan sesudah docking semakin dekat.

e. Interaksi yang terbentuk

Proses simulasi docking yang berhasil juga ditunjukkan dengan adanya interaksi yang terbentuk antara ligan dengan protein target. Interaksi ini dapat dilihat dengan melakukan visualisasi menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*.

---

<sup>67</sup> Resy Lelita, Rahmat Gunawan, and Winni Astuti, "Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin , Kalkon Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara Mc-7 ( Michigan Cancer Molecular Docking Studies Quercetin , Chalcone And Its Derivate Inhibitor To Breast Cancer Cells Mcf-7 ( Michigan Cancer FoundaT," *Jurnal Atomik* 01, no. 2 (2017): 190–96.

Pada umumnya, interaksi molekular yang terbentuk berupa ikatan non kovalen. Berbagai macam interaksi yang dapat terjadi yaitu ikatan hidrogen, ikatan ion, interaksi van der Waals, dan interaksi hidrofobik.<sup>68</sup> Ikatan yang paling mempengaruhi adalah ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang sangat penting dalam kehidupan. Ikatan ini terbentuk saat atom hidrogen berikatan kovalen dengan atom yang mempunyai keelektronegatifan. Contohnya antara atom H, N dan O yang membentuk molekul  $\text{NH}_3$  dan  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>69</sup>



---

<sup>68</sup> Yuwono, *Biologi Molekular*. h. 30

<sup>69</sup> Campbell et al., *BIOLOGI*.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Metode Penelitian**

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *In Silico*. *In Silico* merupakan metode yang digunakan dalam indentifikasi senyawa ataupun penemuan obat baru dengan memperlihatkan kondisi atau keadaan yang mendekati nyata melalui simulasi komputer menggunakan aplikasi tertentu.<sup>70</sup>

#### **B. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini telah dilakukan pada bulan juli - agustus 2020 dan dilaksanakan di lingkungan UIN Raden Intan Lampung.

#### **C. Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam Analisis Docking: Alat yang digunakan terdiri dari perangkat keras dan perangkat lunak. Adapun perangkat kerasnya terdiri dari Laptop Acer Aspire E1-410 dengan operasi sistem windows 7, processor N2820 2.39 GHz, dengan spesifikasi RAM 2GB. Perangkat lunak yang digunakan adalah *Autodock tools 1.5.6* , *Autodock 4* dan *Discovery Studio Visualizer 2020*.

---

<sup>70</sup> Geldenhuys et al., "Optimizing the Use of Open-Source Software Applications in Drug Discovery."

Bahan yang digunakan dalam simulasi docking: Struktur kristal enzim TCR  $\alpha\beta$  - MHC II Complex (kode PDB: 4GRL) yang digunakan pada simulasi didapat dari bank data Protein Data Bank (PDB) (<http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>). Struktur molekul 3D Asam laktat dengan kode CID: 612, asam asetat dengan kode CID: 176 dan asam glukonat dengan kode CID: 10690 yang di unduh pada laman PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>).

#### **D. Prosedur Kerja**

##### **1. Pencarian Data**

Struktur kristal enzim TCR  $\alpha\beta$  - MHC II Complex (kode PDB: 4GRL) yang digunakan pada simulasi didapat dari bank data Protein Data Bank (PDB) (<http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>). Sedangkan struktur molekul 3D Asam laktat dengan kode CID: 612, asam glukonat dengan kode CID: 10690 dan asam asetat dengan kode CID: 176 yang di unduh pada laman PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>). Setiap satu file ligan dan protein target disimpan pada satu folder yang sama untuk setiap satu kali proses docking.

##### **2. Preparasi**

Struktur enzim reseptor yang sudah diunduh akan dipreparasi, dilakukan pemisahan ligan, protein dan pelarutnya. Proses preparasi dilakukan menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*. Hasil preparasi disimpan dalam bentuk pdb. Penyimpanan hasil preparasi



harus sama dengan folder yang sudah disiapkan. Langkah perparasi molekul menggunakan *Discovery Studio Visualizer* dapat dilihat di (Lampiran 1)

Lakukan preparasi juga pada aplikasi *Autodock* yang akan digunakan. Selanjutnya lakukan preparasi makromolekul dan preparasi ligan. Langkah selanjutnya simpan *file* dari bentuk .pdp menjadi pdbqt. Selanjutnya dilakukan preparasi parameter *grid*. Konfigurasi file sebelum melakukan simulasi docking. Langkah preparasi *autogrid* dapat dilihat di (Lampiran 1)

Preparasi ukuran grid box dilakukan untuk membatasi rotasi ligan saat simulasi docking terhadap reseptor. Adapun ukuran box yang digunakan dalam simuasi docking ini adalah :

Spacing: 0.375

Center : center on ligand

Size x: 32

Size y: 22

Size z: 20

### 3. Simulasi Docking

Simulasi docking dilakukan menggunakan aplikasi *AutoDock tools* 1.5.6. dan *Autodock* 4. Kemudian setelah proses docking selesai maka didapat hasil beberapa mode docking sesuai dengan yang ditentukan dengan keterangan nilai *Affinity* (kcal/mol). Simulasi docking dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan, untuk mendapatkan hasil

docking terbaik. Langkah simulasi docking dapat dilihat pada (Lampiran. 1)

#### 4. Analisis dan Validasi hasil Docking

Hasil docking akan di analisis menggunakan aplikasi ADT 1.5.6. Untuk melihat parameter *Binding Energy*, nilai Konstanta Inhibisi dan nilai RMSD. Simulasi docking dikatakan baik jika *Binding energy* bernilai negatif dan nilai Konstanta Inhibisi yang kecil. Selain itu simulasi docking dapat dikatakan valid ketika nilai RMSD  $\leq 2$  atau setidaknya  $\leq 5^{71}$ . (lampiran 1)

#### 5. Visualisasi Hasil Docking

Visualisai hasil docking dapat dilakukan dengan aplikasi *Discovery Studio Visualizer 2020*. Visualisasi dilakukan untuk melihat seberapa banyak ikatan hidrogen dan interaksi ligan dengan reseptor. Langkah visualisasi hasil docking dapat dilihat pada (lampiran 2)

### E. Metode Pengumpulan Data

Uji aktivitas sel imunokompeten dilakukan dengan metode *In Silico*. Melalui proses penambatan molekul secara komputasi, data berupa nilai *Binding Energy*, nilai konstanta inhibisi dan nilai RMSD di dapat dari analisis hasil docking menggunakan perangkat lunak *Autodock Tools 1.5.6*. Data lain berupa dokumentasi gambar hasil docking yang didapat

---

<sup>71</sup> Lelita, Gunawan, and Astuti, "Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin , Kalkon Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara Mc-7 ( Michigan Cancer Molecular Docking Studies Quercetin , Chalcone And Its Derivate Inhibitor To Breast Cancer Cells Mcf-7 ( Michigan Cancer Foundat."

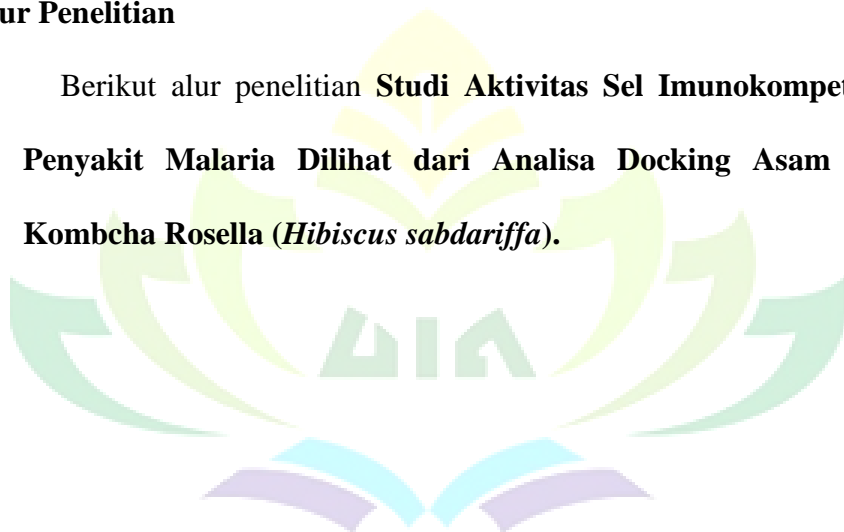
dari proses visualisasi menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* untuk melihat ikatan hidrogen dan interaksi ligan dan protein target.

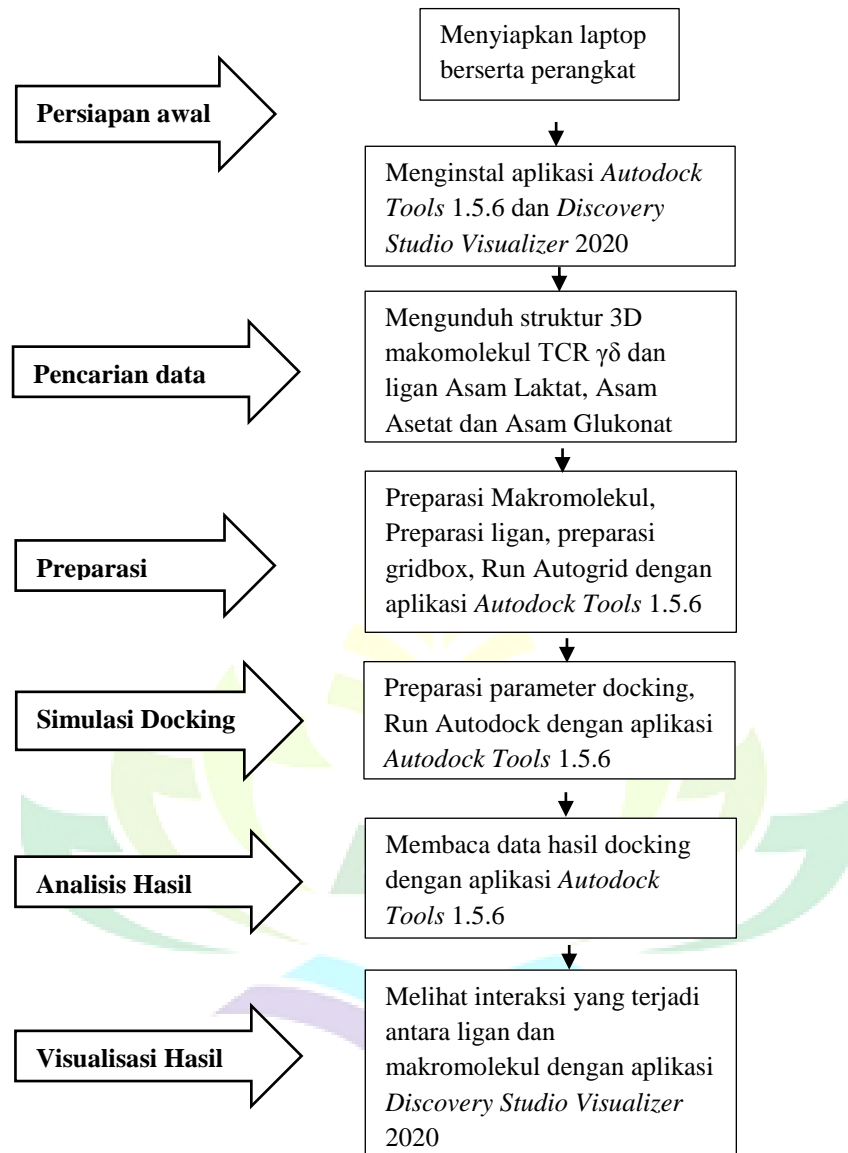
#### **F. Teknik Analisis Data**

Data yang diperoleh dari hasil penambatan molekul dengan bantuan perangkat lunak *Autodock* beserta gambar visualisasi hasil docking akan diuraikan secara deskriptif.

#### **G. Alur Penelitian**

Berikut alur penelitian **Studi Aktivitas Sel Imunokompeten Pada Penyakit Malaria Dilihat dari Analisa Docking Asam Organik Kombcha Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)**.





## H. Sistematika Pembahasan

Sistematika pembahasan merupakan struktur pembahasan penelitian yang dilakukan. Pembahasan hasil penelitian ini disistematika menjadi lima bab yang saling berkaitan satu sama lain. Sebelum memasuki bab pertama, didahului dengan halaman sampul, halaman judul, abstrak, surat pernyataan, halaman pengesahan, halaman persetujuan, motto, persembahan, kata

pengantar, daftar isi, daftar tabel, daftar gambar, dan daftar lampiran. Tujuan dari penulisan bagian ini adalah untuk memperjelas identitas penelitian.

Bab 1 Pendahuluan. Pada bagian ini, memaparkan beberapa point yaitu penegasan judul, latar belakang masalah, batasan penelitian, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, kajian penelitian terdahulu yang relevan, metode penelitian dan sistematika pembahasan. Adapun ditulisnya bab satu ini, untuk menjelaskan ruang lingkup penelitian dan memaparkan bagaimana penelitian ini berlangsung.

Bab 2 Landasan Teori. Pada bagian ini, memaparkan teori-teori yang mendukung penelitian ini dengan tujuan agar mempermudah dalam proses pendeskripsian hasil dan pemahaman.

Bab 3 Deskripsi Objek Penelitian. Pada bab ini, terdapat dua objek penelitian yang dipaparkan yaitu identifikasi protein target dan identifikasi ligan. Tujuan pemaparan objek penelitian ini adalah untuk mengetahui sifat-sifat dasar objek yang akan diteliti. Sehingga akan lebih membantu saat mendeskripsikan hasil penelitian dan menghubungkannya dengan teori yang ada.

Bab 4 Analisis Penelitian. Pada bagian ini menjelaskan simulasi docking molekuler yang telah dilakukan, meliputi validasi hasil docking, dan analisis hasil docking. Selain itu, pada bagian ini menjelaskan bagaimana seyawa asam organik kombucha rosella dapat meningkatkan aktivitas sel imunokompeten pada penyakit malaria.

Bab 5 Penutup. Bagian ini terdiri dari dua point yaitu simpulan dan rekomendasi. Adapun penulisan bagian ini bertujuan untuk mempertegas apakah penelitian yang dilakukan berhasil atau tidak. Kemudian pada bagian akhir disertakan lampiran-lampiran yang menunjukkan proses penelitian dan kegiatan penelitian secara keseluruhan.





## **BAB IV**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

Uji aktivitas sel imunokompeten dilakukan dengan menggunakan metode *in silico*. Adapun ligan uji yang digunakan dalam proses ini adalah tiga jenis asam organik yang umum terdapat pada larutan kombucha yaitu asam laktat, asam asetat dan asam glukonat. Sedangkan makromolekul target yang digunakan adalah protein reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex.

#### **A. Gambaran Umum Objek Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah senyawa asam organik dari kombucha rosella memiliki potensi atau tidak untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten saat terjadi infeksi malaria pada hospes. Selain itu penelitian ini bertujuan juga untuk melihat asam organik manakah yang memiliki potensi paling tinggi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten. Untuk membuktikannya, maka dilakukanlah penelitian ini dengan menggunakan metode *in silico*. pada prosesnya, dilakukanlah penambatan antara dua senyawa yang biasa disebut Makromolekul (Protein target) dan senyawa ligan. Dengan kata lain, kedua senyawa tersebut yang menjadi objek dalam penelitian ini.

Adapun Makromolekul yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein TCR  $\alpha\beta$  - MHC II complex. Sedangkan ligan yang digunakan adalah asam

laktat, asam asetat dan asam glukonat. Berikut pemaparan lebih lanjut mengenai makromolekul dan ligan.

### 1. Identifikasi Protein Target

TCR-MHC complex adalah protein target yang digunakan dalam proses docking ini. Struktur tiga dimensi TCR-MHC complex diunduh dari bank *Research collaboratory for structural bioinformatics protein data bank* (RCSB PDB) pada laman web (<http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>). Struktur senyawa ini diekspresikan dari bakteri yang didapat dari hasil *x-ray diffraction* dengan resolusi 2.86 Å. TCR  $\alpha\beta$  - MHC II complex terdiri dari empat rantai protein yaitu: Rantai A, B, C, dan D serta memiliki satu ligan alami yaitu *N-acetyl-D-Glucosamic* (NAG). (Gambar 4.1) (Tabel 4.1 dan 4.2)




**Gambar 4.1: Struktur TCR  $\alpha\beta$  - MHC II complex (PDB: 4GRL)**

Ket : Tosca : Rantai A  
 Cokelat : Rantai B  
 Ungu : Rantai C  
 Pink : Rantai D  
 Biru : Ligan alami  
 Bintik : Molekul Air

**Tabel 4.1 Rantai Penyusun TCR  $\alpha\beta$  - MHC II complex**

Molecule	Chains	Sequence lenght	Organism	Details
MHC class II HLA-DQ-alpha chain	A	183	<i>Homo sapiens</i>	<b>Mutation(s):0</b>
MHC class II antigen	B	200	<i>Homo sapiens</i>	<b>Mutation(s):0</b>
TCR Hy.1B11 alpha chain	C	209	<i>Homo sapiens</i>	<b>Mutation(s):0</b>
TCR Hy.1B11 beta chain	D	268	<i>Homo sapiens</i>	<b>Mutation(s): 0</b>

**Tabel 4.2 Ligan Protein Target TCR  $\alpha\beta$  - MHC II complex**

ID	Chains	Name / Formula / InChi key	2D diagram
NAG	B	<b>N-ACETYL-D-GLUCOSAMINE</b> <b>C<sub>8</sub> H<sub>15</sub> N O<sub>6</sub></b> OVRNDRQMDRJTHS- FMDGEEDCSA-N	

Protein TCR  $\alpha\beta$  merupakan reseptor dari sel limfosit naif manusia yang telah matang dan baru meninggalkan timus. Limfosit ini siap menerima paparan antigen untuk memicu respon imun. Limfosit dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  dapat mengenali antigen melalui perantara APC untuk mempresentasikannya. Selain itu, aktivasi dan proliferasi sel limfosit T naif yang sedang dalam fase istirahat terjadi karena adanya sinyal antigen yang dipresentasikan APC kepada sel T naif dan sinyal kedua berupa kostimulator

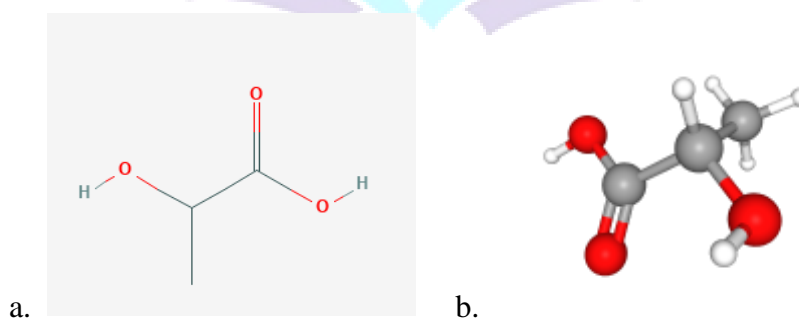
dari MHC II (B7). Sehingga dalam penelitian ini TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex dipilih sebagai protein target.<sup>72</sup>

## 2. Identifikasi ligan

Tiga senyawa asam organik yang digunakan dalam proses docking ini adalah Asam Laktat, Asam Asetat dan Asam Glukonat. Ketiga asam organik tersebut merupakan asam yang terkandung dalam kombucha hasil dari proses fermentasi. Seperti yang dikemukakan oleh Francesca De Filippis *et.al* umumnya pada larutan kombucha didominasi oleh berbagai asam organik, jenis asam organik yang mendominasi yaitu asam asetat, asam glukonat dan asam glukonarat.<sup>73</sup> Akan tetapi beberapa penelitian menerangkan bahwa pada hasil fermentasi larutan kombucha rosella terdapat kandungan asam laktat yang cukup tinggi.

### a. Asam Laktat

Struktur asam laktat dapat diunduh pada laman website (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>).



**Gambar 4.2 a.** 2D desain asam laktat, **b.** 3D desain asam laktat

<sup>72</sup> Bratawidjaja, Imunologi Dasar.

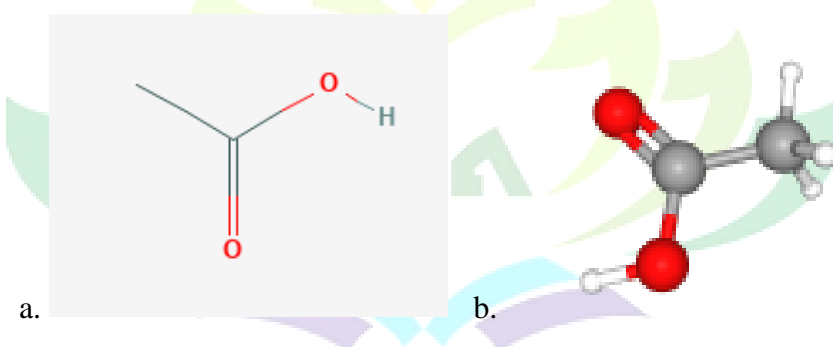
<sup>73</sup> Filippis et al., "Different Temperatures Select Distinctive Acetic Acid Bacteria Species and Promotes Organic Acids Production during Kombucha Tea Fermentation."

Tabel 4.3 Deskripsi asam laktat

<b>PubChem CID</b>	612
<b>Molecular formula</b>	<b>C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub></b> or CH <sub>3</sub> CHOHCOOH or HC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
<b>Synonyms:</b>	Lactic acid 2-hydroxypropanoic acid DL-Lactic acid 50-21-5 2-hydroxypropionic acid
<b>Molecular weight</b>	90.08 g/mol

## b. Asam Asetat

Struktur asam asetat dapat diunduh pada laman website (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>).



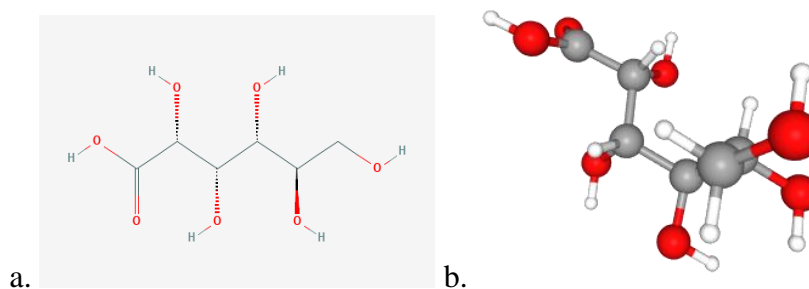
Gambar 4.3 a. 2D desain asam asetat, b. 3D desain asam asetat

Tabel 4.4 Deskripsi asam asetat

<b>PubChem CID</b>	176
<b>Molecular formula</b>	<b>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub></b> or CH <sub>3</sub> COOH
<b>Synonyms:</b>	acetic acid ethanoic acid 64-19-7 Ethylic acid Glacial acetic acid
<b>Molecular weight</b>	60,05 g/mol

### c. Asam Glukonat

Struktur asam glukonat dapat diunduh pada laman website (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>).



**Gambar 4.4** a. 2D desain asam glukonat, b. 3D desain asam glukonat

**Tabel 4.5** Deskripsi asam glukonat

<b>PubChem CID</b>	10690
<b>Molecular formula</b>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub> (gluconic acid) or <a href="#">C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub></a>
<b>Synonyms:</b>	gluconic acid D-gluconic acid 526-95-4 dextronic acid maltonic acid
<b>Molecular weight</b>	196.16 g/mol

## B. Simulasi Docking Molekuler

Keberhasilan simulasi docking yang utama dilihat dari nilai *Free Energy Binding* dan nilai Konstanta Inhibisi. Kedua nilai tersebut menentukan afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor. Afinitas pengikatan menjadi parameter terpenting dalam simulasi docking. Nilai afinitas pengikatan yang rendah menunjukkan bahwa ligan yang ditambatkan terhadap reseptor

membutuhkan energi yang lebih sedikit untuk bisa berikatan. Dengan kata lain, ligan memiliki potensi yang lebih besar untuk dapat berikatan dengan reseptor saat memiliki nilai afinitas pengikatan yang rendah.<sup>74</sup> Selain itu, simulasi docking dikatakan valid bila memiliki nilai  $RMSD \leq 2$ , atau setidaknya  $\leq 5$ .<sup>75</sup>

Parameter lainnya yang juga penting diperhatikan adalah interaksi antara ligan dengan reseptor. Ikatan hidrogen sangat berperan penting dalam hal ini. Ikatan hidrogen merupakan gaya tarik menarik (tarikan elektrostatik) yang terjadi antara atom oksigen dari molekul air dengan atom hidrogen dari yang lain.<sup>76</sup> Ikatan hidrogen (*hydrogen bond*) dapat terbentuk saat atom hidrogen berikatan-kovalen dengan suatu atom elektronegatif dan juga tertarik ke atom elektronegatif lainnya. Pada sel yang hidup, biasanya atom oksigen dan atom hidrogen berperan sebagai mitra elektronegatif.<sup>77</sup> Dengan banyaknya ikatan hidrogen yang terjadi memperlihatkan seberapa kuat ikatan antara ligan dengan reseptor. Selain ikatan hidrogen ada banyak interaksi lain yang dapat terjadi seperti ikatan ion, terbentuknya gaya *van der Waals* dan lain-lain.

---

<sup>74</sup> Fauzan Zein Muttaqin et al., "Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 ( Sirt3 ) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities," *Journal of Pharmacopolium* 2, no. 2 (2019): 112–21.

<sup>75</sup> Lelita, Gunawan, and Astuti, "Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin , Kalkon Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara Mc-7 ( Michigan Cancer Molecular Docking Studies Quercetin , Chalcone And Its Derivate Inhibitor To Breast Cancer Cells Mcf-7 ( Michigan Cancer Foundat."

<sup>76</sup> David L. Nelson and Michael M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry* (New York: W. H. Freeman and Company, 2008).

<sup>77</sup> Campbell et al., *BIOLOGI*.



## 1. Validasi Metode Docking

Sebelum dilakukan simulasi docking terhadap ligan uji, metode docking harus melalui tahap validasi terlebih dahulu. Validasi docking ini dilakukan dengan melakukan docking ulang (*redocking*) ligan alami yang dimiliki protein target. Hal ini dilakukan untuk mengetahui RMSD dalam proses docking. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) adalah tolak ukur yang digunakan dalam mengevaluasi proses docking yang dilakukan sudah sesuai atau belum. Nilai RMSD juga memperlihatkan seberapa besar perubahan konformasi atau pose ligan alami sebagai parameter docking saat sebelum dan sesudah (*redocking*). Semakin kecil nilai RMSD, maka semakin dekat letak ligan setelah *redocking* dengan letak ligan sebelum *redocking* (hasil kristalografi).<sup>78</sup> Berikut tabel skor redocking ligan alami.

**Tabel 4.6 Skor Redocking Ligan Alami terhadap TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex**

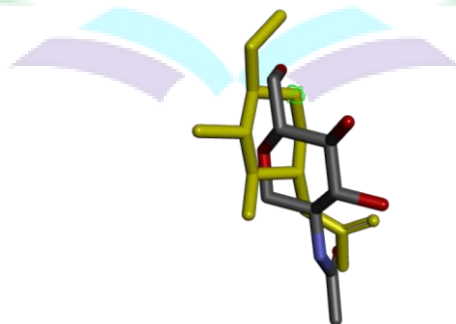
Ligand	Interaksi residu	Free energy binding (kcal/mol)	Konstanta inhibisi mM	Cluster RMSD Å	Reference RMSD Å
Ligan Alami	ASN B:19	-1.34	104.37	0.00	1.74

Metode docking dilakukan dengan ukuran *grid box* 32x22x20, *center* yang dipilih adalah *center on ligand*, yaitu dengan nilai koordinat X= -28.242, Y=

<sup>78</sup> Muttaqin et al., "Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 ( Sirt3 ) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities."

8.405,  $Z = 16.954$  serta *grid spacing* 0.375 Angstroms. Simulasi docking dilakukan dengan menggunakan parameter *Genetic Algorithm*. Dalam satu kali proses docking dilakukan 50 kali pencarian konformasi ligan dengan evaluasi *short*. Hasil *redocking* ligan alami terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex tertera dalam tabel (4.6) di atas. (lampiran 3)

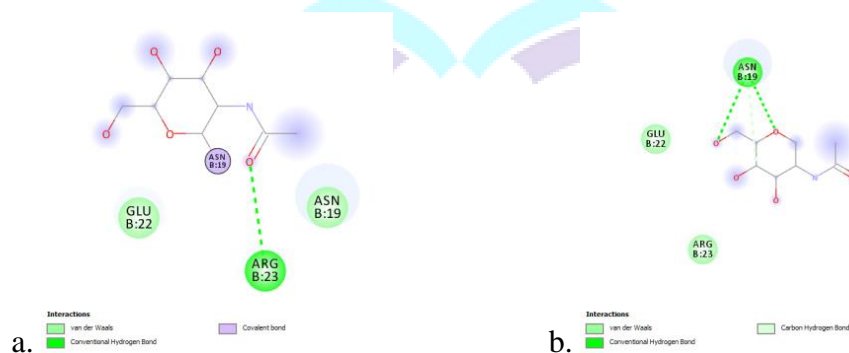
Berdasarkan (tabel 4.6) diatas, terlihat afinitas pengikatan ligan alami dengan reseptor cukup rendah, dengan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) yang negatif yaitu -1.34 dan nilai konstanta inhibisi 104.37. Hal ini menunjukkan bahwa ligan tidak memerlukan energi yang besar untuk dapat berikatan dengan reseptor. Selain itu nilai RMSD dari proses docking ini adalah 1.74. Ini berarti metode docking yang dilakukan dapat dikatakan valid dengan nilai  $\text{RMSD} < 2$ . Perubahan konformasi ligan alami sebelum dan sesudah *redocking* yang terjadi tidak terlalu jauh. Hal ini dapat dilihat pada (gambar 4.5) berikut.



**Gambar 4.5** Perubahan konformasi ligan alami sebelum dan sesudah *redocking* (kuning : ligan sebelum *redocking*)

Perubahan konformasi ligan setelah dilakukan *redocking* letaknya tidak terlalu jauh dengan ligan hasil kristalografi. Keduanya tetap berhimpit hanya

saja dengan pose yang sedikit berbeda. Perubahan konformasi ini akan mempengaruhi ikatan yang terjadi antara ligan dengan reseptor. Sebelum dilakukan docking ulang, ligan alami berikatan dengan rantai B. terdapat satu ikatan kovalen, yaitu pada residu ASN (Aspargin) B :19. Satu ikatan hidrogen konvensional antara ligan dengan residu ARG (Arginin) B:23. Selain itu, terdapat dua residu yang memperlihatkan adanya interaksi van der Waals, yaitu GLU (Asam glutamat) B :22 dan ASN (Aspargin) B :19. Akan tetapi setelah dilakukan docking ulang, ligan alami ini berikatan dengan rantai B dengan jenis ikatan yang berbeda. Terdapat dua ikatan hidrogen konvensional yang terjadi antara ligan dengan ASN (Aspargin) B :19. Satu ikatan hidrogen karbon antara ligan dengan residu ASN (Aspargin) B :19. Serta terdapat dua residu yang memperlihatkan adanya interaksi van der Waals, yaitu GLU (Asam glutamat) B :22 dan ARG (Arginin) B:23. Untuk lebih jelas, perbedaan ikatan ini dapat dilihat pada (gambar 4.6) di bawah ini.



**Gambar 4.6** Perbedaan ikatan antara ligan alami dengan reseptor sebelum dan sesudah *redocking* **a. Sebelum *redocking*, b. Sesudah *redocking***

Berdasarkan hasil analisis docking yang telah dilakukan di atas, parameter docking telah memenuhi syarat validitas. Oleh karena itu, parameter ini dapat digunakan dalam simulasi docking ligan uji lainnya

## 2. Analisis Hasil Docking

Simulasi docking ligan uji dilakukan untuk mengetahui bagaimana konformasi dan interaksi senyawa terhadap protein reseptor, yang dalam hal ini adalah TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Selain itu, simulasi docking ini juga dilakukan untuk melihat ligan uji yang manakah yang memiliki nilai afinitas pengikatan terbaik terhadap reseptor. Tabel 4.7 berikut adalah skor docking dari senyawa asam organik kombucha rosella terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex.

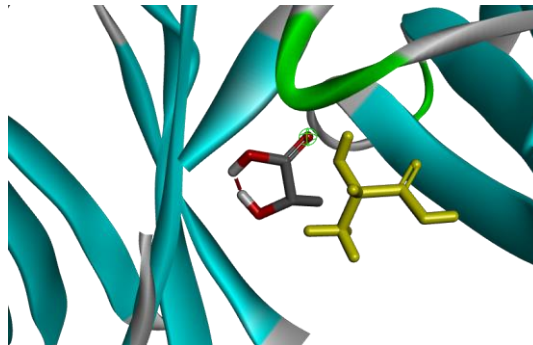
**Tabel 4.7 Skor docking asam organik kombucha rosella terhadap TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex**

Ligand	Interaksi residu	Free energy binding (kcal/mol)	Konstanta inhibisi mM	Cluster RMSD Å	Reference RMSD Å
Asam Laktat	LEU B:147	-1.76	51.69	0.0	4.10
Asam Asetat	LEU B:147 ARG B :149	-1.60	67.60	0.0	4.25
Asam Glukanat	ASP A:110 LEU B:147 ARG B :149	-1.12	150.66	0.0	2.26

#### a. Asam Laktat

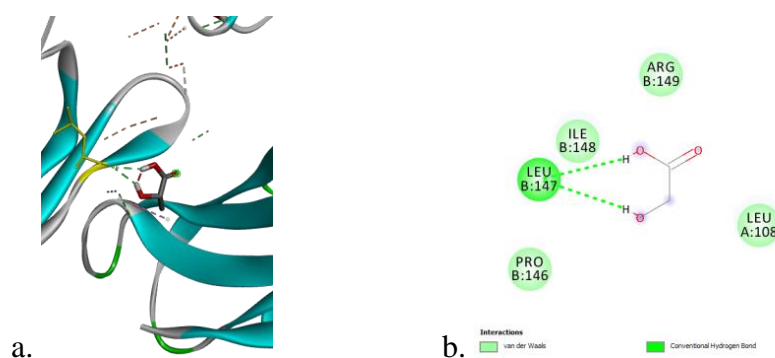
Hasil simulasi docking senyawa asam laktat dapat dilihat pada (tabel 4.7) di atas. Tabel tersebut memperlihatkan hasil docking asam laktat terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex menghasilkan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) -1.76. Nilai ini merupakan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) paling rendah di antara hasil docking ligan uji lainnya. Dengan nilai yang lebih rendah, reaksi yang terjadi pada proses docking asam laktat terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex berlangsung lebih spontan dan memiliki ikatan yang lebih stabil. Nilai konstanta inhibisinya juga menjadi hasil yang paling rendah yaitu 51.69 mM. Oleh karena itu, dengan kedua nilai parameter yang lebih rendah tersebut, asam laktat membutuhkan energi yang lebih sedikit lagi untuk bisa berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Kestabilan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) ligan asam laktat dapat dilihat pada (lampiran 4)

Selain nilai afinitas pengikatan, nilai RMSD yang didapat dari simulasi docking ini masih  $< 5$  yaitu 4.10 Å. Hal ini menunjukkan bahwa penyimpangan perhitungan dalam simulasi docking ini tidak terlalu besar. Selain itu, jarak atom dalam satu konformasi dengan atom sejenis pada konformasi asal cukup jauh. Jarak ligan pada konformasi setelah dilakukan docking dengan konformasi asal dapat dilihat pada (gambar 4.7) berikut.



**Gambar 4.7** jarak ligan asam laktat sebelum dan sesudah *docking* (kuning : ligan pada konformasi asal)

Perubahan letak ligan setelah di lakukan simulasi docking jauh dari konformasi awal. Adapun ikatan yang terjadi antara ligan asam laktat dengan protein reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex adalah sebagai berikut : terdapat 2 ikatan hidrogen yang terjadi antara ligan asam laktat dengan LEU (Leusin) B:147. Selain itu terdapat 4 residu yang memperlihatkan interaksi *van der Waals* yaitu ILE (Isoleusin) B :148, ARG (Arginin) B :149, LEU (Leusin) A 108, dan PRO (Prolin) B :146. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada (gambar 4.8) di bawah ini.



**Gambar 4.8** Visualisasi hasil docking asam laktat dengan TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex **a. Visualisasi 3D, b. Visualisasi 2D**

Adanya 2 ikatan hidrogen yang terlihat pada gambar di atas menunjukkan bahwa ikatan antara senyawa asam laktat dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex ini kuat. Hal ini juga didukung dengan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) dan konstanta inhibisi yang sangat rendah. Oleh karena itu, berdasarkan analisis hasil docking dapat disimpulkan bahwa senyawa asam laktat berpotensi untuk berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex secara *in silico* dan menjadi senyawa paling berpotensi.

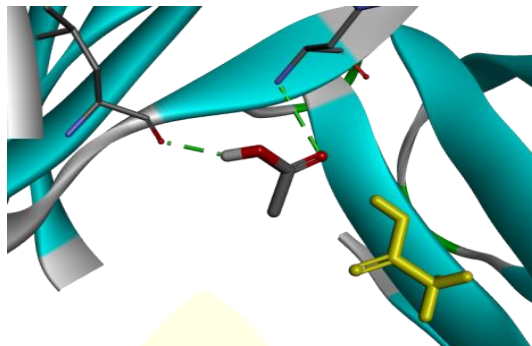
#### **b. Asam Asetat**

Berdasarkan (tabel 4.7), hasil akhir nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) dari proses docking senyawa asam asetat terhadap TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex memiliki nilai -1.60. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor dapat berlangsung secara spontan dan memiliki ikatan yang stabil. Nilai konstanta inhibisi yang dimiliki juga cukup rendah yaitu 67.60. Berdasarkan hal ini, dapat diketahui bahwa afinitas pengikatan ligan terhadap reseptor juga rendah. Sehingga ligan asam asetat tidak membutuhkan banyak energi untuk dapat berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Kestabilan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) hasil docking asam asetat terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex dapat dilihat pada (lampiran 5)

Adapun nilai RMSD dari proses docking ini adalah 4.25 Å. Hal ini menunjukkan penyimpangan perhitungan dalam proses docking ini lebih

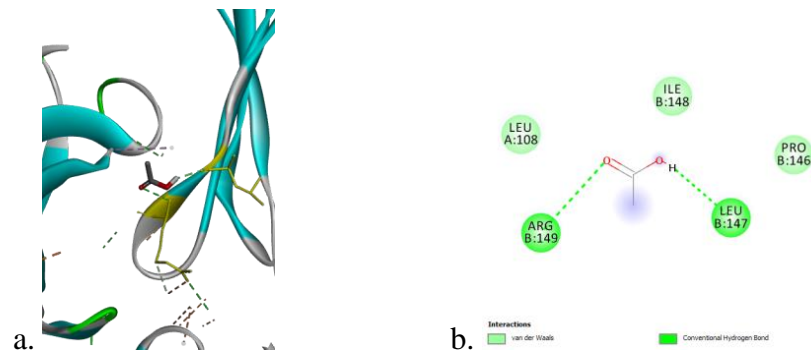


besar daripada proses docking sebelumnya. Disamping itu, jarak atom pada konformasi setelah docking dengan atom sejenis pada konformasi asal lebih jauh lagi. Gambaran letak ligan sebelum dan sesudah docking dapat dilihat pada (gambar 4.9) berikut.



**Gambar 4.9** jarak ligan asam asetat sebelum dan sesudah *docking* (kuning : ligan pada konformasi asal)

Jarak antara ligan sebelum dan sesudah docking yang terlihat pada gambar di atas sangat jauh. Hal ini terjadi karena proses pencarian konformasi yang tepat dari ligan untuk dapat berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Adapun ikatan yang terjadi antara senyawa asam asetat dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex adalah: terdapat 2 ikatan hidrogen yaitu antara ligan dengan residu LEU (Leusin) B:147 dan ARG (Arginin) B: 149. Selain itu terdapat interaksi *van der Waals* yang ditunjukkan oleh 3 residu lainnya. Interaksi antara asam asetat dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex dapat dilihat lebih jelas pada (gambar 4.10) berikut.



**Gambar 4.10** Visualisasi hasil docking asam asetat dengan TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex

**a. Visualisasi 3D, b. Visualisasi 2D**

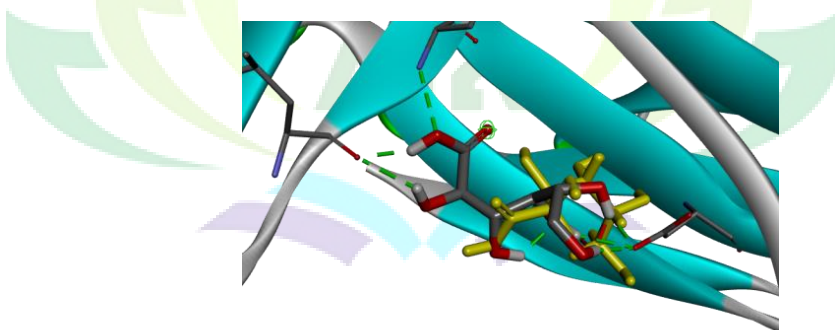
Adanya 2 ikatan hidrogen yang terjadi menunjukkan interaksi antara senyawa asam asetat dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex ini kuat. Oleh karena itu, asam asetat diasumsikan berpotensi untuk berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex secara *in silico*.

#### c. Asam Glukonat

Nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) dari hasil simulasi docking senyawa asam glukonat terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex yang tertera pada (tabel 4.7) adalah -1.12. nilai ini menjadi nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) paling tinggi di antara hasil simulasi docking ligan uji lainnya. Ini berarti senyawa asam glukonat memiliki potensi lebih kecil untuk berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Selain itu, nilai konstanta inhibisinya juga tinggi yaitu 150.66 mM. Oleh karena itu, nilai afinitas pengikatannya terbilang cukup tinggi. Sehingga untuk berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex, asam glukonat memerlukan energi yang lebih besar dibandingkan ligan

uji lainnya. Kestabilan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) hasil simulasi docking asam glukonat terhadap TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex dapat dilihat pada (lampiran 6)

Meskipun nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) dan nilai konstanta inhibisinya tinggi, akan tetapi nilai RMSD simulasi docking asam glukonat ini lebih rendah dibandingkan ligan uji lainnya, yaitu 2.26 Å. Hal ini menunjukkan bahwa proses docking asam glukonat terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex memiliki penyimpangan perhitungan yang lebih rendah dari pada simulasi docking ligan uji yang lain. Selain itu, dengan nilai RMSD yang lebih rendah maka jarak antara konformasi ligan sesudah docking dengan konformasi asal juga sedikit lebih dekat. Seperti yang terlihat pada (gambar 4.11) berikut.



**Gambar 4.11** jarak ligan asam glukonat sebelum dan sesudah *docking* (kuning : ligan pada konformasi asal)

Adapun ikatan yang terjadi antara asam glukonat dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex adalah: terdapat 6 ikatan hidrogen, dimana 2 ikatan terjadi antara ligan dengan residu LEU (Leusin) B:147, 3 ikatan

juga terjadi dengan residu ASP (Asam Aspartat) A :110, dan 1 ikatan lainnya terjadi dengan residu ARG (Arginin) B :149. Selain ikatan hidrogen terdapat 4 lima residu lain yang memperlihatkan adanya gaya *van der Waals*. Untuk lebih jelasnya interaksi antara senyawa asam glukonat dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex dapat dilihat pada (gambar 4. 12) berikut



**Gambar 4.12** Visualisasi hasil docking asam glukonat dengan TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex  
**a. Visualisasi 3D, b. Visualisasi 2D**

Jumlah ikatan hidrogen yang didapat dari hasil simulasi docking asam glukonat terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex lebih banyak dibandingkan dengan hasil simulasi docking ligan uji yang lain. Hal ini disebabkan karena perbedaan jumlah rantai karbonnya. Asam glukonat memiliki rantai karbon 6, dan menjadi senyawa yang paling besar diantara ligan uji lainnya. Akan tetapi meskipun memiliki ikatan hidrogen yang lebih banyak, asam glukonat tetap menjadi senyawa yang potensinya paling rendah untuk berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex secara *in silico*. Hal ini disebabkan karena nilai *Free*

*Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) dan nilai konstanta inhibisinya lebih tinggi daripada dua ligan uji lainnya.

Berdasarkan pemaparan analisis hasil docking di atas, terlihat bahwa ketiga asam organik kombucha rosella yang berperan sebagai ligan uji tersebut berpotensi untuk berikatan dengan reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex secara *in silico*. Dengan kata lain, dapat diasumsikan bahwa ketiga asam organik ini berpotensi dalam meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in silico*, dengan cara meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel limfosit. Adapun senyawa ligan uji yang berpotensi paling tinggi dalam hal ini adalah asam laktat, dengan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) -1.76 dan memiliki nilai konstanta inhibisi 51.69 nM. Hal ini juga didukung dengan nilai RMSD <5 yaitu 4.10 Å

### **C. Mekanisme Kerja Asam Organik Kombucha Rosella dalam Meningkatkan Aktivitas Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria**

Sebelum membahas bagaimana mekanisme kerja asam organik kombucha rosella dalam meningkatkan aktivitas sel imunokompeten pada penyakit malaria, diketahui bahwa siklus hidup *Plasmodium* pada manusia terjadi dalam dua stadium atau dua fase yaitu stadium eksoeritrositer dan stadium eritrositer. Pada stadium aseksual eksoeritrositer terbagi menjadi menjadi dua stadium lagi yaitu stadium sporozoit dan stadium hati.

Imnunitas pada stadium eksoeritrositer ekstrahepatik (stadium sporozoit) didapat dari antibodi hospes yang dapat mencegah masuknya sporozoit ke dalam hepatosit. Dengan kata lain antibodi yang dapat membunuh sporozoit.

Sedangkan pada stadium eksoeritrositer intrahepatik (stadium hati), imunitas berupa pemusnahan hepatosit yang terinfeksi oleh sel T sitotoksik (CD8) baik secara langsung ataupun secara tidak langsung dengan menonaktifkan parasit intraseluler yang menginfeksi. Selain itu antibodi dari sistem imun humoral juga memiliki peran untuk membunuh sel hepatosit yang terinfeksi atau menonaktifkan parasit yang menginfeksi.<sup>79</sup>

Di sisi lain, imunitas pada stadium eritrositer adalah berupa pembentukan antibodi dan aktivasi fagosit oleh sel T helper (CD4). Adanya sel T helper (CD4) yang terpajan antigen parasit *Plasmodium* pada stadium ini akan mengakibatkan produksi dan disekresikannya sitokin. Selain itu teraktirkannya fagosit sebagai bentuk respon imun seluler serta terjadinya pembentukan antibodi oleh sel B sebagai bentuk respon imun humoral.<sup>80</sup>

Secara umum, limfosit akan mengalami proliferasi saat terjadi pengikatan antigen pada reseptor permukaan sel T bersama interleukin-1 (IL-1) dari *Antigen Presenting Cell* (APC) yang dapat mengaktivasi protein G. Kemudian protein G akan mengaktivasi enzim fosfolipase C. Fosfolipase C akan memecah fosfatidil inositol bifosfat (PIP<sub>2</sub>) menjadi diasilgliserol (DAG) dan trifosfat inositol (IP<sub>3</sub>) pada membran plasma. IP<sub>3</sub> berdifusi dari membrane ke sitosol kemudian berikatan dengan protein reseptor pada permukaan sitoplasmik *calcium-sequestering compartment*. Pengikatan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi ion Ca<sup>2+</sup> sitosol. DAG dan peningkatan konsentrasi ion Ca<sup>2+</sup> mengaktivasi enzim protein kinase C. Aktivitas protein kinase C akan

---

<sup>79</sup> Hidayati and Akrom, "Respon Imun Pada Infeksi Malaria." h. 98

<sup>80</sup> Hidayati and Akrom. h. 98

memfosforilasi atau memindahkan gugus fosfat ke residu serin atau treonin spesifik pada protein membrane sehingga mengaktivasi pertukaran  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$  yang berakibat pada peningkatan pH . peningkatan pH ini kemudian menjadi sinyal pada sel untuk melakukan proliferasi. Aktivasi protein kinase C akan menstimulasi produksi interleukin-2 (IL-2) yang mengaktivasi sel B atau sel T untuk berproliferasi.<sup>81</sup>

Mekanisme aktivasi dan proliferasi sel limfosit yang dipicu oleh senyawa asam organik kombucha rosella sama dengan mekanisme proliferasi pada umumnya. Asam organik kombucha rosella akan berperan sebagai antigen yang nantinya dapat dikenali oleh sel T maupun sel B dengan reseptornya untuk memicu respon imun. Pada penelitian ini dilakukan pengenalan antigen dengan sel T naif melalui reseptornya TCR  $\alpha\beta$ . Seperti yang diketahui, TCR  $\alpha\beta$  yang terletak di permukaan sel Limfosit T naif pada umumnya membutuhkan bantuan dari APC untuk mengenali antigen. Dalam hal ini antigen dipresentasikan oleh MHC II yang merupakan molekul permukaan APC (Sel dendritik) yang berperan sebagai APC untuk memicu aktivasi dan proliferasi sel Limfosit T.<sup>82</sup> Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan penambatan molekul terhadap protein target TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex.

Limfosit T naif yang sudah matang dan meninggalkan timus akan teraktivasi dan mengalami proliferasi saat terpajan antigen yang di presentasikan oleh MHC II, yang dalam hal ini senyawa asam organik

---

<sup>81</sup> Ulfah, Octaviani, and Sasmito, "Uji Aktivitas Imunomodulator Fermentasi Teh Rosela Jamur Kombucha Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Balb / C Secara in Vitro."

<sup>82</sup> Bratawidjaja, *Imunologi Dasar*. h. 63



kombucha rosella. Kemudian sel T naif tersebut akan berdiferensiasi menjadi sel Th0.<sup>83</sup> Dengan adanya sinyal kedua (Diasilgliserol) dan peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam sitosol saat proses aktivasi dan proliferasi sel limfosit berlangsung, sel Th0 akan terstimulasi untuk memproduksi dan mensekresikan sitokin IL-2.<sup>84</sup> IL-2 akan merangsang proliferasi dan diferensiasi sel T, sel B dan sel NK (*natural killer*).<sup>85</sup>

Sel Th0 dalam keadaan tubuh terinfeksi *Plasmodium* akan menerima sinyal dari Sel yang terinfeksi parasit tersebut dan kemudian berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2. Sel Th1 akan mensekresikan sitokin jenis IFN- $\gamma$  yang akan mengaktifkan makrofag (fagosit) pada fase efektor.<sup>86</sup> Kemudian makrofag yang teraktivasi akan memfagosit *Plasmodium* pada stadium eritrositer sebagai bentuk respon inum seluler. Sedangkan pada jalur Th2, sel Th2 akan memproduksi sitokin IL-4 dan IL-5 kemudian mensekresikannya guna membantu diferensiasi sel B menjadi sel plasma. Sel B yang telah berdiferensiasi menjadi sel plasma akan menghasilkan respon spesifik yaitu mensekresikan antibodi untuk melawan *Plasmodium* baik pada stadium eksoeritrositer maupun stadium eritrositer. Selain itu, dari fase respon imun humoral ini juga dihasilkan sel memori yang nantinya akan dapat

---

<sup>83</sup> Bratawidjaja. h. 61

<sup>84</sup> Ulfah, Octaviani, and Sasmito, "Uji Aktivitas Imunomodulator Fermentasi Teh Rosela Jamur Kombucha Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Balb / C Secara in Vitro."

<sup>85</sup> Bratawidjaja, *Imunologi Dasar*. h. 131

<sup>86</sup> Bratawidjaja. h. 63

mengenali *Plasmodium* lebih cepat saat kembali menginfeksi ke dalam tubuh.<sup>87</sup>



---

<sup>87</sup> Bratawidjaja. h. 66

## BAB V

### PENUTUP

#### A. Simpulan

Setelah dilakukan uji coba penambatan molekul secara *in silico* antara tiga senyawa asam organik kombucha rosella terhadap reseptor TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex, maka dapat disimpulkan bahwa : Berdasarkan analisis hasil docking, ketiga senyawa asam organik kombucha rosella berpotensi untuk berikatan dengan TCR  $\alpha\beta$  – MHC II complex. Oleh karena itu dapat diasumsikan juga bahwa senyawa asam organik kombucha berpotensi untuk meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in silico*. Asam Laktat menjadi senyawa yang memiliki potensi ikatan paling tinggi dengan nilai *Free Energy Binding* ( $\Delta G_{binding}$ ) -1.76 dan nilai konstanta inhibisi 51.69 dan nilai RMSD yang  $< 5$  yaitu 4.10 Å

#### B. Rekomendasi

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah asam organik dari kombucha rosella dapat meningkatkan aktivitas sel imunokompeten secara *in vitro* maupun secara *in vivo*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Berman, Helen M., Tammy Battistuz, T. N. Bhat, Wolfgang F. Bluhm, Philip E. Bourne, Kyle Burkhardt, Zukang Feng, et al. "The Protein Data Bank." *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* 58, no. 6 I (2002): 899–907. <https://doi.org/10.1107/S0907444902003451>.
- Bratawidjaja, Karnen Garna. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006.
- Campbell, Neil A., Jane B. Reece, Lisa A. Urry, Michael L. Cain, Steven A. Wasserman, Peter V. Minorsky, and Robert B. Jackson. *BIOLOGI*. Edited by Wibi Hardani. 8th ed. Jakarta: Penerbit Erlangga, 2010.
- Chumsri, Paramee, Anchalee Sirichote, and Arunporn Itharat. "Studies on the Optimum Conditions for the Extraction and Concentration of Roselle (*Hibiscus Sabdariffa* Linn.) Extract." *Songklanakarin Journal of Science and Technology* 30, no. SUPPL. 1 (2008): 133–39.
- Daniaty Malau, Nya, and St Fatimah Azzahra. "Analisa Docking Cyanidin 3, 5-Di-(6-Malonylglucoside) Terhadap Reseptor Plasmodium Falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) Sebagai Anti Malaria." *EduMatSains: Jurnal Pendidikan, Matematika Dan Sains* 4, no. 1 (2019): 99–110.
- Departemen Agama RI. *Mushaf Al-Qur'an Terjemah*. Jakarta: Al-Huda Kelompok Gema Insani, 2002.
- Djaeni, M, Nita Ariani, Rahmat Hidayat, and Febiani Dwi Utari. "Ekstraksi Antosianin Dari Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* L.) Berbantu Ultrasonik: Tinjauan Aktivitas Antioksidan Ultrasonic Aided Anthocyanin Extraction of *Hibiscus Sabdariffa* L. Flower Petal: Antioxidant Activity." *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan* 6, no. 3 (2017): 2017.

<https://doi.org/10.17728/jatp.236>.

Dwi Hidayanti, Mukhani, Sussi Astuti, and Maria Erna Kustyawati. "Pengaruh Pemberian 'Kombucha' Teh Rosella Terhadap Profil Darah Mencit (*Mus Musculus* L)." *Jurnal Agritech* 34, no. 04 (2015): 382. <https://doi.org/10.22146/agritech.9432>.

Filippis, Francesca De, Antonio Dario, Paola Vitaglione, and Danilo Ercolini. "Different Temperatures Select Distinctive Acetic Acid Bacteria Species and Promotes Organic Acids Production during Kombucha Tea Fermentation." *Food Microbiology* 73, no. January (2018): 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.01.008>.

Fitriany, Julia, and Ahmad Sabiq. "Malaria." *Journal Averrous* 4, no. 1 (2018): 20.

Fitriya Ayu Andika, Ferry. "Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber Cassumunar* Roxb.) Terhadap *Plasmodium Berghei* Secara In Vivo." Universitas Jember, 2017.

Geldenhuys, Werner J., Kevin E. Gaasch, Mark Watson, David D. Allen, and Cornelis J. Van Der Schyf. "Optimizing the Use of Open-Source Software Applications in Drug Discovery." *Drug Discovery Today* 11, no. 3–4 (2006): 127–32. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03692-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03692-5).

Greenwalt, C. J., K. H. Steinkraus, and R. A. Ledford. "Kombucha, the Fermented Tea: Microbiology, Composition, and Claimed Health Effects." *Journal of Food Protection* 63, no. 7 (2000): 976–81. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-63.7.976>.

Hakim, Lukman. "Malaria Epidemiology and Diagnostic." *Aspirator: Journal of Vector Borne Diseases Studies* 3, no. 2 (2011): 107–16. <https://doi.org/10.22435/aspirator.v3i2.2965>.

Hidayati, Titiek, and Akrom. "Respon Imun Pada Infeksi Malaria." *Mutiara*

*Medika* 3, no. 2 (2003): 91–101.

Jamilah, Vivin. “Pengaruh Variasi Konsentrasi Starter Terhadap Kualitas Teh Kombucha.” Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung, 2019.

“Kamus Besar Bahasa Indonesia,” n.d.

Karyantina, Merkuria, and Sumarmi. “Kombucha Rosela Sebagai Minuman Probiotik.” *Research Fair Unisri 2019* 3, no. 1 (2019): 347–54.

Kemetenterian Kesehatan, RI. *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017.

Kim, Sunghwan, Paul A. Thiessen, Tiejun Cheng, Bo Yu, Benjamin A. Shoemaker, Jiyao Wang, Evan E. Bolton, Yanli Wang, and Stephen H. Bryant. “Literature Information in PubChem: Associations between PubChem Records and Scientific Articles.” *Journal of Cheminformatics* 8, no. 32 (2016): 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0142-6>.

Lelita, Resy, Rahmat Gunawan, and Winni Astuti. “Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin , Kalkon Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara Mc-7 ( Michigan Cancer Molecular Docking Studies Quercetin , Chalcone And Its Derivate Inhibitor To Breast Cancer Cells Mcf-7 ( Michigan Cancer Foundat.” *Jurnal Atomik* 01, no. 2 (2017): 190–96.

Maryan, Herti, and Lusi Kristiana. *Khasiat Dan Manfaat Rosela*. Depok: Pesona Depok Estate, 2005.

Mau, Fridolina, and Mulatsih. “Perubahan Jumlah Limfosit Pada Penderita Malaria Falciparum Dan Vivax.” *Buletin Penelitian Kesehatan* 45, no. 2 (2017): 97–102. <https://doi.org/10.22435/bpk.v45i2.6288.97-102>.

Morris, Garrett M., David S. Goodsell, Michael E. Pique, William “Lindy” Lindstrom, Ruth Huey, Stefano Forli, William E. Hart, Scott Halliday, Rik Belew, and Arthur J. Olson. *AutoDock Version 4.2. Citeseer*. AutoDock 4,

2012.

<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.363.3063&rep=rep1&type=pdf>.

Murphy, Kenneth, and Casey Weaver. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2017.

Muttaqin, Fauzan Zein, Muhammad Ferdian Pratama, Fransiska Kurniawan, Sekolah Tinggi, Farmasi Bandung, and Sekolah Farmasi. "Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 ( Sirt3 ) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities." *Journal of Pharmacopolium* 2, no. 2 (2019): 112–21.

Nasib Ar-Rifa'i, M. *Ringkasan Tafsir Ibnu Katsir Jilid 3*. Jakarta: Gema Insani Press, 2000.

Nelson, David L., and Michael M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and Company, 2008.

OAI, Direktorat. *Rosella Hibiscus Sabdariffa L. Badan POM RI*. Jakarta: Badan POM RI, 2010.

Putra, Andrianopsyah Mas Jaya. "Penambatan Molekul (Molecular Docking) Dengan Metode Komputasi." In *Komputasi a Tool for Modern Science*, 1. TGJ LIPI, 2014. <http://www.fisikanet.lipi.go.id/utama.cgi?artikel&1091919408>.

Romi Imansyah Putra, Teuku. "Malaria Dan Permasalahannya." *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* 11, no. 2 (2011): 103–14.

Rusjdi, Selfi Renita. "Malaria Pada Masa Kehamilan." *Majalah Kedokteran Andalas* 36, no. 2 (2012): 173. <https://doi.org/10.22338/mka.v36.i2.p173-178.2012>.

Shihab, M. Quraish. *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan Dan Keserasian Al-Qur'an*.



Lentera Hati, 2002.

Sri Harti, Agnes. *Mikrobiologi Kesehatan*. Edited by Erang Risanto. 1st ed. Yogyakarta: Percetakan CV. AND OFFSET, 2015.

T. Pratiwi, Sylvia. *Mikrobiologi Farmasi*. Edited by Rina Astikawati and Amalia Safitri. 1st ed. Jakarta: Penerbit Erlangga, 2008.

Tana, Silvana, and Sri Isdadiyanto. "Pengaruh Waktu Fermentasi Teh Kombucha Kadar 75% Terhadap Profil Lipid Tikus Putih." *Prosiding Seminar Nasional from Basic Science to Comprehensive Education* 1, no. 1 (2016): 30. <https://doi.org/10.14710/baf.1.1.2016.30-35>.

Ulfah, Maria, Nirmalasari, Desi Yulianti, Riyanto Sakti, Oktarina Heni, and Ediat Sasmito. "uji aktivitas imunostimulator ekstrak etanol dan fraksi-fraksi kelopak bunga rosella (*hibiscus sabdariffa* l.) Terhadap proliferasi sel limfosit mencit galur swiss secara in vitro beserta identifikasi kandungan kimianya." *Prosiding SNST* 1, no. 1 (2014): 17–22.

Ulfah, Maria, Dinar Putri Octaviani, and Ediat Sasmito. "Uji Aktivitas Imunomodulator Fermentasi Teh Rosela Jamur Kombucha Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Balb / C Secara in Vitro." *Jurnal Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang* 1, no. 1 (2016): 49–56.

UNAIR, PIH. "Pakar Obat Herbal Unair Kembangkan Antimalaria." Info Iptek Dikti., 2017. <https://ristekdikti.go.id/info-ip-teknologi-dikti/pakar-obat-herbal-unair-kembangkan-antimalaria>.

Wulan, Kencana, and Indropo Agusni. "Penggunaan Imunomodulator Untuk Berbagai Infeksi Virus Pada Kulit." *BIKK Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin* 27, no. 1 (2015): 63–64.

Yasirin, Ahmad, Setya Rahayu, and Said Junaidi. "Latihan Senam Aerobik Dan Peningkatan Limfosit Cd4 (Kekebalan Tubuh) Pada Penderita Hiv." *Journal of Sport Sciences and Fitness* 3, no. 3 (2014): 1–6.

<http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/jssf>.

Yudho Prabowo, Arif, Hotman Sijabat, and Fajar Yuwanto. "Profile of Malaria in The Hospital of Indonesian National Army , Bandar Lampung." *Jurnak Kedokteran UNILA* 3, no. 1 (2019): 84–91.

Yusuf, Yenni. "Anti-Malarial Drug Resistance." *MKA* 37, no. 1 (2014): 65–69.

Yuwono, Triwibowo. *Biologi Molekular*. Edited by Amalia Safirti. 1st ed. Yogyakarta: Penerbit Erlangga, 2005.



**LAMPIRAN**



## PROSES DOCKING MOLEKULER

### *Autodock 1.5.6 dan Autodock 4*

#### 1. Pencarian Data

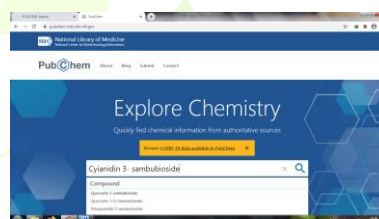
- Siapkan aplikasi *Autodock Tools 1.5.6* dan *Discovery Studio Visualizer 2020*



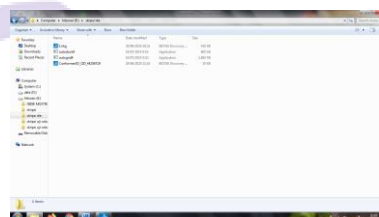
- Pengunduhan Protein target dapat dilakukan di laman web <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>



- Pengunduhan senyawa ligan dapat dilakukan di laman web <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>



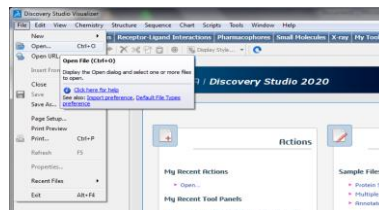
- Simpan semua data yang diunduh dalam satu folder khusus dan *copy paste* file aplikasi *Autodock4* dan *Autogrid4* dari folder *The Script Research Institute* kedalam folder khusus



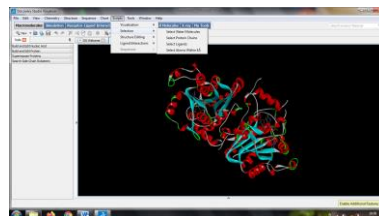
#### 2. Preparasi

- Melakukan pemisahan protein target yang telah diunduh dengan ligan alaminya. Pada aplikasi *Discovery studio 2020*

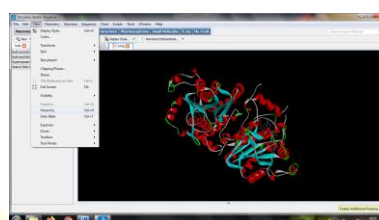
- Klik file, klik open, lalu pilih data yang telah diunduh di RCSB PDB.



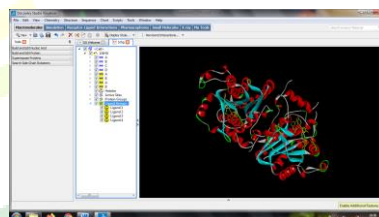
- Menghilangkan molekul air H<sub>2</sub>O. Klik Script, klik selection, select water molecules, tekan delete.



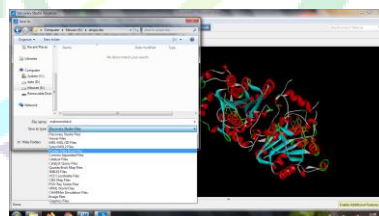
- Klik view, klik hierarchy / tekan (Ctrl+H)



- Select yang tidak dibutuhkan dalam proses docking lalu delete

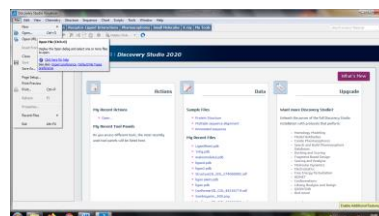


- Simpan data dalam bentuk file pdb. Pada folder yang telah di siapkan khusus untuk simulasi docking

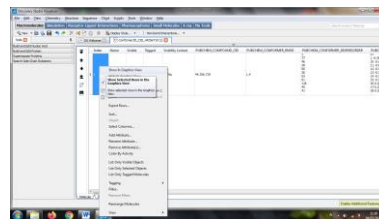


## b. Menyiapkan ligan uji yang telah diunduh sebelumnya dalam bentuk SDF file menjadi bentuk file pdb. Pada aplikasi Discovery Studio

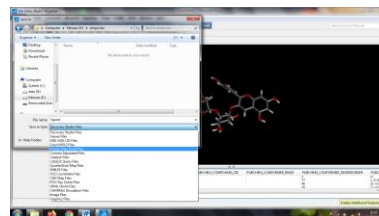
- Klik file, klik open, pilih file yang diunduh pada PubChem



- Klik kanan di tabel yang ada, klik Show in Graphics view

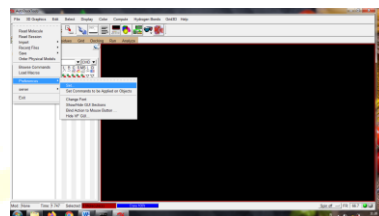


- Save as file menjadi file pdb. Pada folder khusus docking

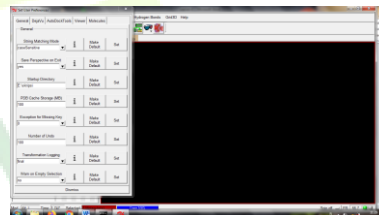


### c. Menyiapkan aplikasi Autodock tools 1.5.6 untuk proses docking

- Set penyimpanan. Klik file klik preferences, klik set

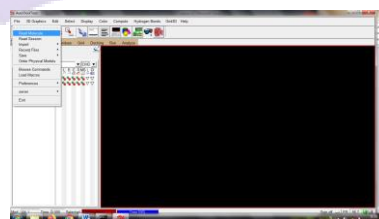


- Atur statrup directory, ganti file penyimpanan dengan folder khusus docking, klik set, klik dismiss

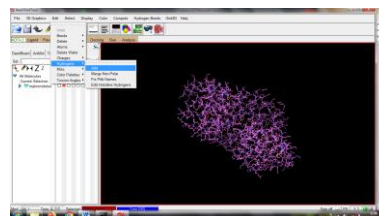


### d. Preparasi makromolekul

- Klik file, klik read molecule

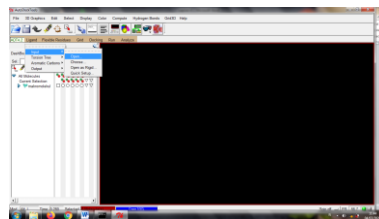


- Penambahan molekul hydrogen. Klik edit, klik hidrogen, klik add, muncul tabel lalu pilih polar only, klik ok
- Sembunyikan molekul dengan mengklik elips berwarna pink di Hierarchy

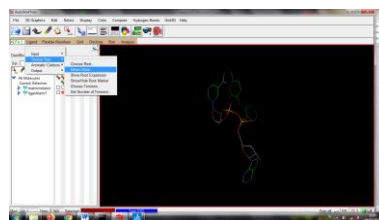


**e. Preparasi ligand dalam bentuk file pdbqt.**

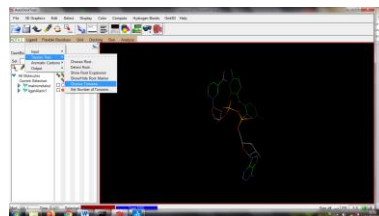
- Klik ligand, klik input, klik open, lalu pilih file ligan dalam bentuk file pdb. Klik ok.



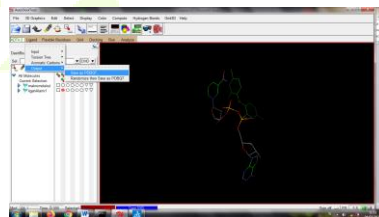
- Klik ligand, klik torsion tree, klik detect root



- Klik ligand, klik torsion tree, klik choose torsion, muncul tabel klik ok

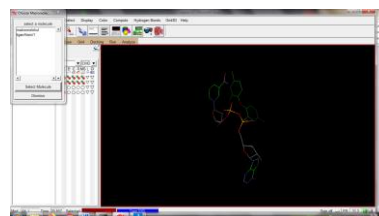
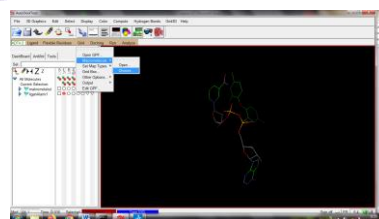


- Klik ligand, klik output, klik save as pdbqt.



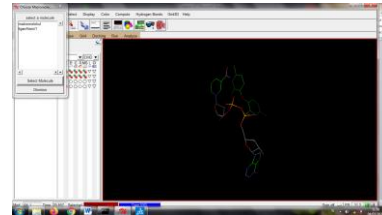
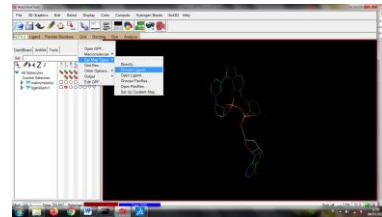
**f. Preparasi makromolekul dalam bentuk file pdbqt.**

- Klik grid, klik macromolecule, klik choose, muncul tabel select macromolekul, klik select molekul. Muncul tabel klik oke, save file sebagai pdbqt.

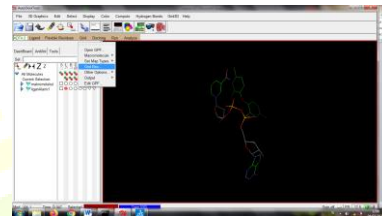


### g. Preparasi parameter Grid dan pengaturan grid box

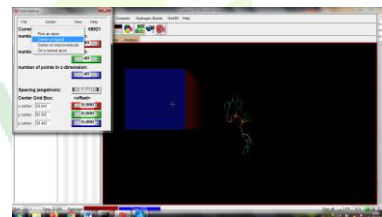
- Klik grid, klik set map types, klik choose ligand, muncul tabel select ligand, klik select ligand



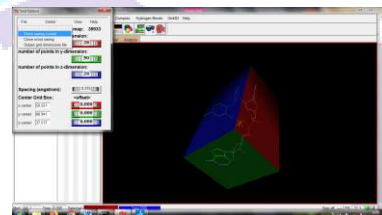
- Klik grid, klik grid box



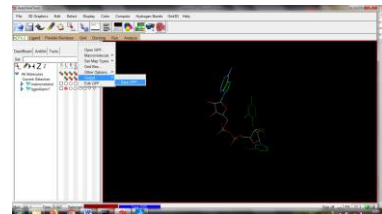
- Muncul tabel pengaturan box, klik center, klik center on ligand, atur box



- Setelah selesai mengatur box x,y,z. Klik file, lalu klik close saving current



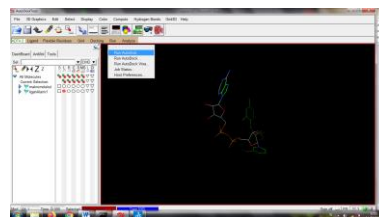
- Klik grid, klik output, klik save GPF



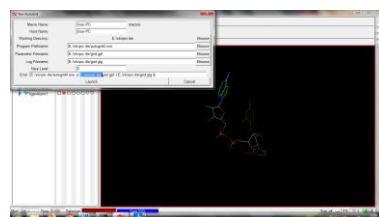


## h. Run Autogrid

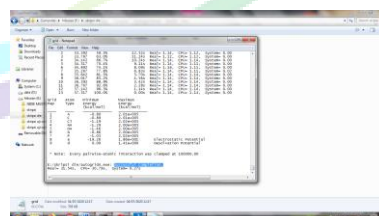
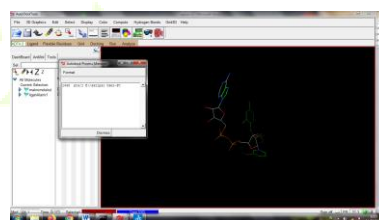
- Klik Run, klik Run Autogrid , muncul tabel pengaturan



- *Program* pathname, klik browse pilih Autogrid4 yang sudah ada di folder khusus tadi
- Parameter file name, klik browse pilih file grid Gpf sebelumnya.
- Pada kolom CMD, atur nama dengan menghapus kata setelah (-p) hingga kata grid setelahnya, dan hapus juga kata setelah (-l) hingga kata grid setelahnya. Lalu klik launch



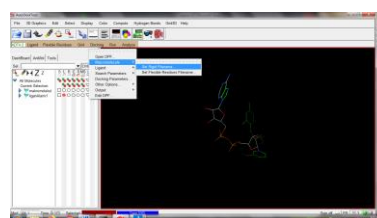
- Mekanis muncul tabel, tunggu hingga tabel proses hilang lalu cek hasil run autogrid di folder khusus file dlm bentuk glg. Open dengan *Notepad*
- Lihat hasil run, scroll ke baris terakhir, jika tertera *Successful Completion* berarti proses Run Autogrid berhasil.



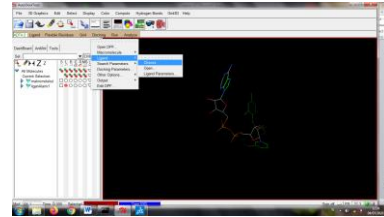
## 3. Simulasi Hasil Docking

### a. Preparasi parameter Docking

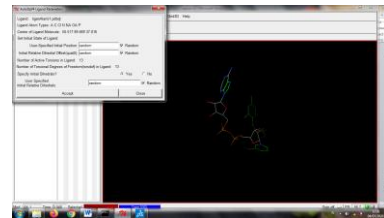
- Klik Docking, klik macromolecule, klik set rigid file name, pilih file makromolekul bentuk pdbqt.



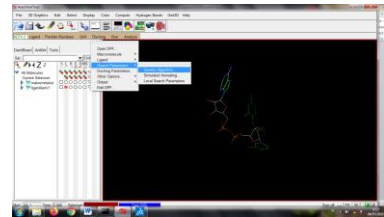
- Klik Docking, klik ligand, klik choose, muncul tabel pilih ligand, klik select ligand



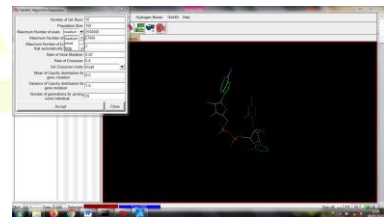
- Muncul tabel klik Accept



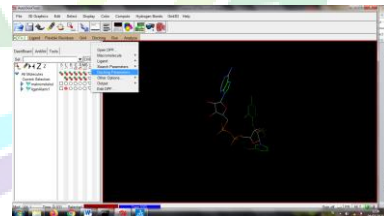
- Klik docking, klik search parameter, klik genetic algorithm



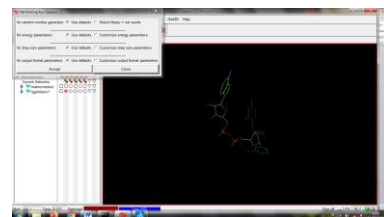
- Muncul tabel, pada kolom maximum number of evals, ubah meduin jadi short, lalu klik Accept



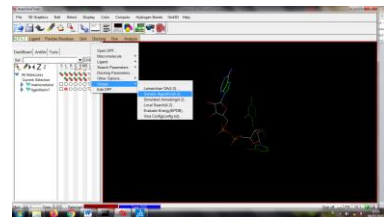
- Klik docking, klik docking parameters



- Muncul tabel seperti dibawah ini lalu klik Accetp

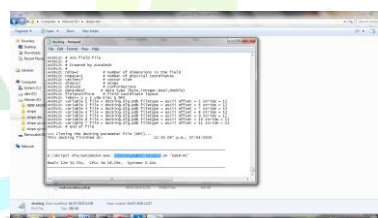
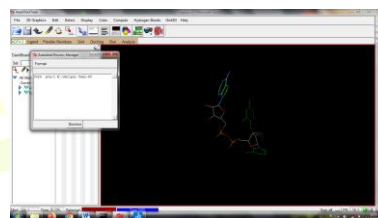
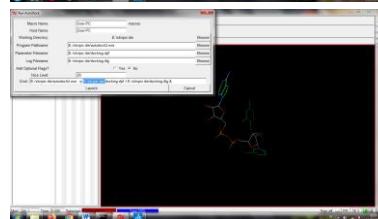
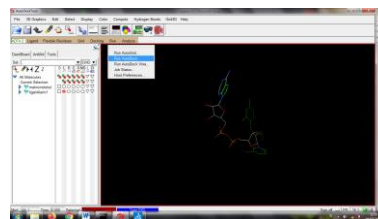


- Klik docking, klik Output, kilk genetic Algorithm. Muncul tabel, save file dalam bentuk dpf.



### b. Run Autodock

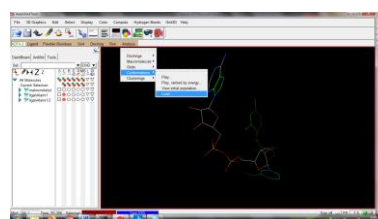
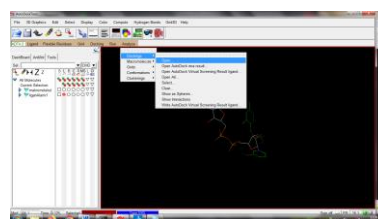
- Klik Run, klik Run Autodock, kemudian muncul tabel pengaturan
- *Program pathname*, klik browse pilih Autodock4 yang sudah ada di folder khusus tadi
- *Parameter file name*, klik browse pilih file docking dpf sebelumnya.
- *Pada kolom CMD*, atur nama dengan menghapus kata *seleah (-p)* hingga kata docking setelahnya, dan hapus juga kata *setelah (-l)* hingga kata docking setelahnya. Lalu klik launch
- Muncul tabel proses docking, tunggu hingga tabel tersebut hilang. Lalu cek hasil docking di folder khusus dengan file docking *dlg*. Open dengan *Notepad*
- Lihat proses docking berhasil atau tidak. Scroll ke paling bawah. Jika tertera *Successful completion* berarti proses docking berhasil. Lihat nilai RMSD dan Binding energynya.



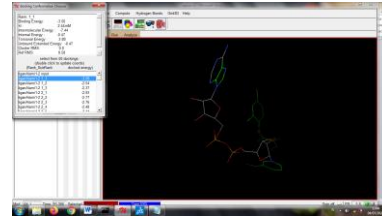
## 4. Analisis Hasil Docking

### a. Analisis docking

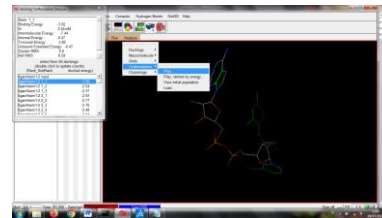
- Klik Analyze, klik docking, klik open, pilih file. Muncul tabel klik ok.
- Klik analyze, klik conformation, klik load. Muncul tabel.



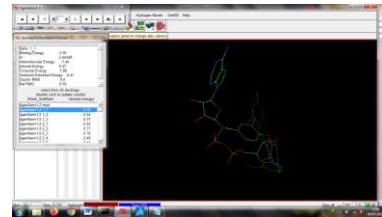
- Pilih pose terbaik. Lihat nilai Binding Energy dan Konstanta Inhibisi (lebih negatif lebih baik)



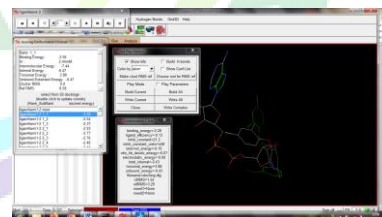
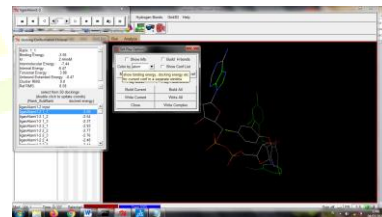
- Klik Analyze, klik conformation, klik play. Muncul tabel



- Klik lambang & pada tabel yang muncul. Kemudian akan muncul tabel baru



- Klik show info pada tabel yang baru muncul. Kemudian akan muncul tabel informasi data



- Lakukan analisis terhadap hasil docking ligan alami dengan protein target dan juga hasil docking ligan uji dengan protein target
- Bandingkan nilai *Binding Energy* dan nilai KI (Konstanta Inhibisi) dari tabel informasi yang ada
- Jika nilai BE dan KI hasil docking ligan uji dan protein target lebih negatif dari nilai BE dan KI hasil docking ligan alami dan protein target, maka ligan uji dinyatakan lebih baik dari ligan alami (Berpotensi).

Conformation 1 Info	
binding_energy	=-2.28
ligand_efficiency	=-0.13
inhib_constant	=21.2
inhib_constant_units	=mM
intermol_energy	=-6.16
vdw_hb_desolv_energy	=-6.07
electrostatic_energy	=-0.09
total_internal	=-0.43
torsional_energy	=3.88
unbound_energy	=-0.43
filename	=docking.dlg
clRMS	=1.54
refRMS	=3.29
rseed1	=None
rseed2	=None

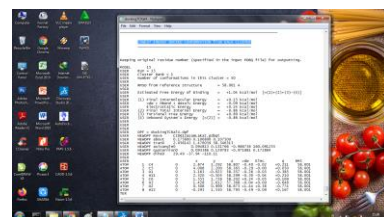
## Lampiran 2

## VISUALISASI HASIL DOCKING

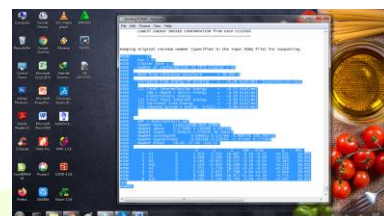
*Discovery Studio Visualizer*

1. Persiapkan ligan yang akan divisualisasi, dalam hal ini ligan yang digunakan adalah ligan yang dengan pose *Lowest Energy* dari hasil docking yang telah dilakukan.

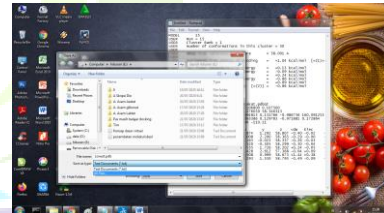
- Buka file hasil docking (dlg.) kemudian Ctrl+F untuk mencari *Lowest Energy*



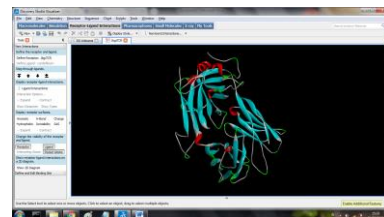
- Copy bagian model *Lowest* sampai ENDMDL kemudian paste ke lembar note yang baru



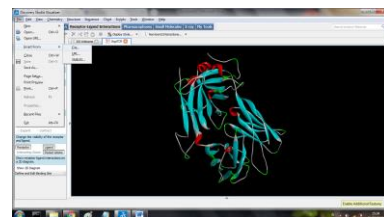
- Simpan file dalam bentuk pdb. (Contoh penamaan: Lowest.pdb)

a. Gunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*

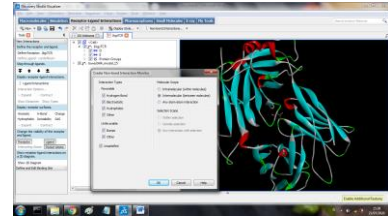
- Buka protein target yang digunakan dengan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*



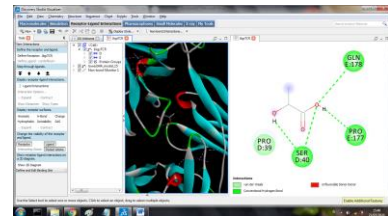
- Klik file, klik insert from, kemudian pilih file (pilih file Lowest.pdb) yang sebelumnya telah di simpan



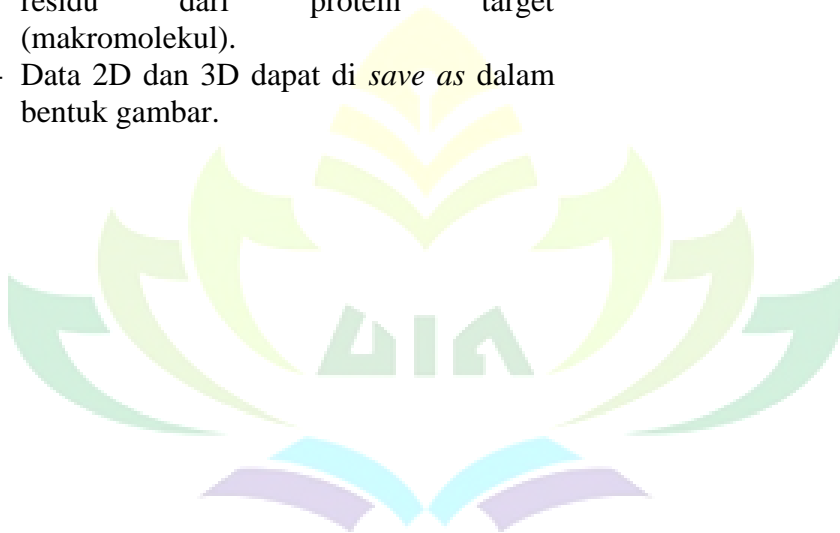
- Maka otomatis ligan akan ditambah, kemudian klik **Reseptor-Ligan Interaction**, klik non-bond interaction dan akan muncul tabel baru. Ceklist semua parameter yang ada di dalam tabel, sesuai dengan yang dibutuhkan. Kemudian ok



- Kemudian klik show 2D diagram pada sisikiri bawah layar, maka layar kerja akan menampilkan 3D diagram dan 2D diagram



- Interaksi antara makromolekul dengan ligan dapat dilihat dengan adanya ikatan hidrogen antara molekul ligan dengan residu dari protein target (makromolekul).
- Data 2D dan 3D dapat di *save as* dalam bentuk gambar.



SKOR DOCKING LIGAN ALAMI – TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX

RANK: 2\_1  
 BINDING ENERGY: -1.34  
 KI : 104.37 mM  
 INTERMOLECULAR ENERGY : -2.15  
 INTERNAL ENERGY : -0.4  
 TORSIONAL ENERGY : 0.6  
 UNBOUND EXTENDED ENERGY: -0.4  
 CLUSTER RMS: 0.0  
 REF RMS: 1.74

CLUSTERING HISTOGRAM LIGAN ALAMI – TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX

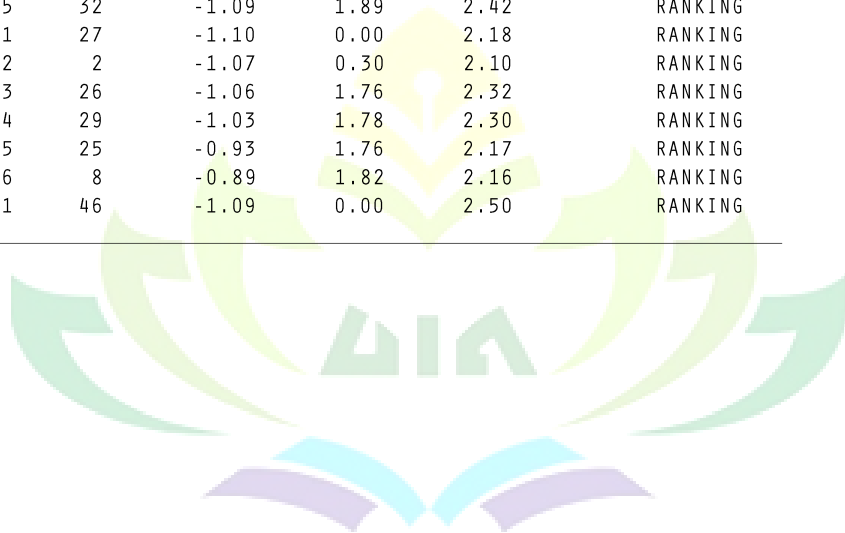
CLUS -TER RANK	LOWEST BINDING ENERGY	RUN	MEAN BINDING ENERGY	NUM IN CLUS	HISTOGRAM 5 10 15 20 25 30 35
1	-1.56	45	-1.34	38	#####
2	-1.34	3	-1.18	5	#####
3	-1.10	27	-1.01	6	#####
4	-1.09	46	-1.09	1	#

NUMBER OF MULTI-MEMBER CONFORMATIONAL CLUSTERS FOUND = 3, OUT OF 50 RUNS.

RMSD TABLE LIGAN ALAMI – TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX

RANK	SUB- RANK	RUN	BINDING ENERGY	CLUSTER RMSD	REFERENCE RMSD	GREP PATTERN
1	1	45	-1.56	0.00	2.45	RANKING
1	2	23	-1.51	1.74	2.71	RANKING
1	3	42	-1.49	1.17	2.01	RANKING
1	4	41	-1.49	1.12	2.02	RANKING
1	5	24	-1.48	1.70	1.94	RANKING
1	6	39	-1.46	1.77	1.91	RANKING
1	7	6	-1.46	1.25	1.96	RANKING
1	8	40	-1.43	1.67	1.88	RANKING
1	9	16	-1.43	1.67	2.27	RANKING
1	10	9	-1.42	0.92	2.02	RANKING
1	11	12	-1.42	1.42	1.98	RANKING
1	12	5	-1.41	1.03	2.47	RANKING
1	13	28	-1.40	1.68	2.05	RANKING
1	14	19	-1.39	1.92	1.85	RANKING
1	15	18	-1.38	1.78	2.00	RANKING
1	16	17	-1.37	1.62	2.96	RANKING
1	17	37	-1.36	1.77	1.95	RANKING
1	18	38	-1.36	0.70	2.11	RANKING
1	19	49	-1.33	1.87	1.95	RANKING
1	20	31	-1.33	1.69	2.29	RANKING

1	21	50	-1.33	1.85	1.86	RANKING
1	22	13	-1.33	1.35	1.88	RANKING
1	23	22	-1.32	1.39	2.76	RANKING
1	24	15	-1.31	1.83	2.16	RANKING
1	25	4	-1.30	1.90	1.98	RANKING
1	26	30	-1.29	0.84	2.03	RANKING
1	27	43	-1.28	1.30	1.94	RANKING
1	28	21	-1.28	1.32	1.90	RANKING
1	29	47	-1.27	1.46	1.82	RANKING
1	30	14	-1.26	1.17	2.35	RANKING
1	31	36	-1.26	1.77	2.38	RANKING
1	32	33	-1.24	1.84	2.29	RANKING
1	33	34	-1.24	1.40	1.83	RANKING
1	34	35	-1.21	1.84	2.26	RANKING
1	35	7	-1.21	1.86	2.14	RANKING
1	36	1	-1.17	1.51	1.87	RANKING
1	37	44	-1.15	1.78	2.38	RANKING
1	38	20	-1.14	1.81	1.74	RANKING
2	1	3	-1.34	0.00	1.74	RANKING
2	2	11	-1.25	1.80	2.33	RANKING
2	3	10	-1.10	1.89	1.79	RANKING
2	4	48	-1.10	1.84	1.78	RANKING
2	5	32	-1.09	1.89	2.42	RANKING
3	1	27	-1.10	0.00	2.18	RANKING
3	2	2	-1.07	0.30	2.10	RANKING
3	3	26	-1.06	1.76	2.32	RANKING
3	4	29	-1.03	1.78	2.30	RANKING
3	5	25	-0.93	1.76	2.17	RANKING
3	6	8	-0.89	1.82	2.16	RANKING
4	1	46	-1.09	0.00	2.50	RANKING





**SKOR DOCKING ASAM LAKTAT – TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

RANK: 1\_1  
 BINDING ENERGY: -1.76  
 KI : 51.69mM  
 INTERMOLECULAR ENERGY : -2.65  
 INTERNAL ENERGY : -1.65  
 TORSIONAL ENERGY : 0.89  
 UNBOUND EXTENDED ENERGY: -1.65  
 CLUSTER RMS: 0.0  
 REF RMS: 4.1

**CLUSTERING HISTOGRAM ASAM LAKTAT – TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

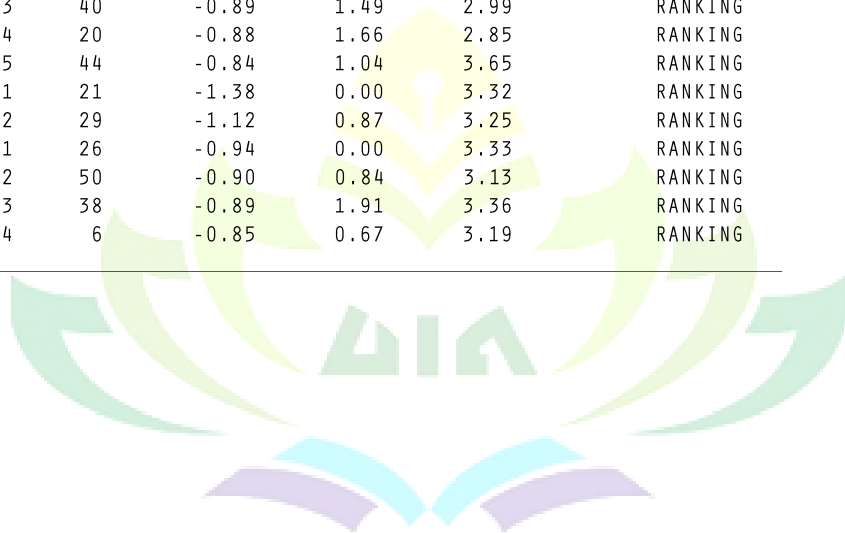
CLUS -TER RANK	LOWEST BINDING ENERGY	RUN	MEAN BINDING ENERGY	NUM IN CLUS	HISTOGRAM 5 10 15 20 25 30 35 : : : : :
1	-1.76	31	-1.42	9	#####
2	-1.59	7	-1.16	35	#####
3	-1.38	21	-1.25	2	##
4	-0.94	26	-0.89	4	####

NUMBER OF MULTI-MEMBER CONFORMATIONAL CLUSTERS FOUND = 4, OUT OF 50 RUNS.

**RMSD TABLE ASAM LAKTAT – TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

RANK	SUB- RANK	RUN	BINDING ENERGY	CLUSTER RMSD	REFERENCE RMSD	GREP PATTERN
1	1	31	-1.76	0.00	4.10	RANKING
1	2	37	-1.62	0.54	4.05	RANKING
1	3	15	-1.61	0.34	4.10	RANKING
1	4	49	-1.60	0.69	4.00	RANKING
1	5	32	-1.40	0.57	4.03	RANKING
1	6	34	-1.39	0.46	4.02	RANKING
1	7	1	-1.25	0.68	3.87	RANKING
1	8	18	-1.15	0.85	3.92	RANKING
1	9	13	-0.96	0.84	3.79	RANKING
2	1	7	-1.59	0.00	4.01	RANKING
2	2	19	-1.51	0.42	4.08	RANKING
2	3	17	-1.49	0.70	3.97	RANKING
2	4	16	-1.43	0.78	4.06	RANKING
2	5	10	-1.42	0.87	3.81	RANKING
2	6	45	-1.39	0.57	4.02	RANKING
2	7	43	-1.37	0.89	4.01	RANKING
2	8	14	-1.32	0.81	3.82	RANKING
2	9	46	-1.31	0.69	3.93	RANKING
2	10	3	-1.29	0.47	4.06	RANKING

2	11	28	-1.28	0.77	3.98	RANKING
2	12	24	-1.27	0.68	3.88	RANKING
2	13	25	-1.26	0.58	3.93	RANKING
2	14	11	-1.22	1.49	3.58	RANKING
2	15	23	-1.19	0.74	3.92	RANKING
2	16	42	-1.18	1.03	3.81	RANKING
2	17	36	-1.15	1.02	3.84	RANKING
2	18	9	-1.14	1.52	3.49	RANKING
2	19	5	-1.13	1.03	3.86	RANKING
2	20	30	-1.12	0.77	3.90	RANKING
2	21	8	-1.12	1.09	3.97	RANKING
2	22	48	-1.09	1.92	3.26	RANKING
2	23	4	-1.04	1.92	3.31	RANKING
2	24	22	-1.04	1.11	3.92	RANKING
2	25	33	-1.03	1.11	3.71	RANKING
2	26	41	-1.03	1.75	3.45	RANKING
2	27	35	-0.99	1.17	3.76	RANKING
2	28	12	-0.98	0.91	3.92	RANKING
2	29	27	-0.95	1.50	3.09	RANKING
2	30	47	-0.94	1.39	3.13	RANKING
2	31	39	-0.93	1.43	3.06	RANKING
2	32	2	-0.92	1.35	3.75	RANKING
2	33	40	-0.89	1.49	2.99	RANKING
2	34	20	-0.88	1.66	2.85	RANKING
2	35	44	-0.84	1.04	3.65	RANKING
3	1	21	-1.38	0.00	3.32	RANKING
3	2	29	-1.12	0.87	3.25	RANKING
4	1	26	-0.94	0.00	3.33	RANKING
4	2	50	-0.90	0.84	3.13	RANKING
4	3	38	-0.89	1.91	3.36	RANKING
4	4	6	-0.85	0.67	3.19	RANKING



**SKOR DOCKING ASAM ASETAT- TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

RANK: 2\_1  
 BINDING ENERGY: -1.60  
 KI : 67.60mM  
 INTERMOLECULAR ENERGY : -1.94  
 INTERNAL ENERGY : 0.0  
 TORSIONAL ENERGY : 0.3  
 UNBOUND EXTENDED ENERGY: 0.0  
 CLUSTER RMS: 0.0  
 REF RMS: 4.25

**CLUSTERING HISTOGRAM ASAM ASETAT- TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

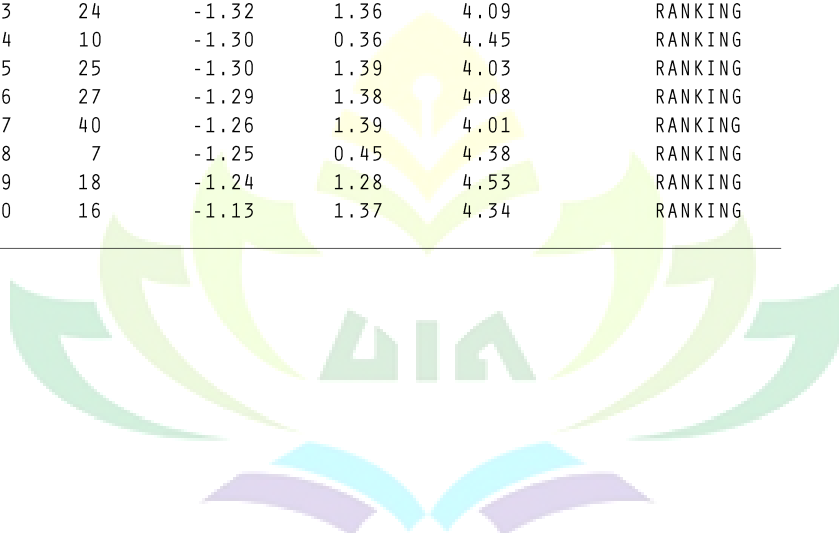
CLUS -TER RANK	LOWEST BINDING ENERGY	RUN	MEAN BINDING ENERGY	NUM IN CLUS	HISTOGRAM 5 10 15 20 25 30 35 : : : : : :
1	-1.64	23	-1.50	10	#####
2	-1.60	44	-1.51	23	#####
3	-1.49	38	-1.39	7	#####
4	-1.33	6	-1.28	10	#####

NUMBER OF MULTI-MEMBER CONFORMATIONAL CLUSTERS FOUND = 4, OUT OF 50 RUNS.

**RMSD TABLE ASAM ASETAT- TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

RANK	SUB- RANK	RUN	BINDING ENERGY	CLUSTER RMSD	REFERENCE RMSD	GREP PATTERN
1	1	23	-1.64	0.00	5.55	RANKING
1	2	20	-1.60	0.30	5.63	RANKING
1	3	42	-1.58	0.58	5.35	RANKING
1	4	34	-1.57	0.83	5.38	RANKING
1	5	8	-1.56	0.21	5.60	RANKING
1	6	46	-1.55	0.52	5.43	RANKING
1	7	13	-1.50	0.45	5.33	RANKING
1	8	15	-1.40	0.88	5.38	RANKING
1	9	19	-1.34	1.93	4.73	RANKING
1	10	41	-1.29	1.65	4.68	RANKING
2	1	44	-1.60	0.00	4.25	RANKING
2	2	47	-1.59	0.23	4.27	RANKING
2	3	14	-1.59	0.08	4.29	RANKING
2	4	29	-1.59	0.07	4.26	RANKING
2	5	43	-1.59	0.20	4.32	RANKING
2	6	5	-1.58	0.12	4.22	RANKING
2	7	35	-1.58	0.25	4.33	RANKING
2	8	4	-1.58	0.26	4.26	RANKING
2	9	11	-1.58	0.21	4.27	RANKING
2	10	49	-1.57	0.32	4.31	RANKING

2	11	3	-1.56	0.19	4.19	RANKING
2	12	45	-1.56	0.30	4.16	RANKING
2	13	33	-1.54	0.34	4.15	RANKING
2	14	31	-1.54	0.29	4.29	RANKING
2	15	32	-1.52	0.38	4.42	RANKING
2	16	28	-1.51	0.31	4.26	RANKING
2	17	1	-1.49	0.79	4.09	RANKING
2	18	12	-1.45	0.90	4.11	RANKING
2	19	21	-1.39	0.89	4.27	RANKING
2	20	2	-1.37	1.24	4.34	RANKING
2	21	26	-1.37	1.09	4.15	RANKING
2	22	30	-1.37	1.04	4.06	RANKING
2	23	9	-1.26	1.22	4.21	RANKING
3	1	38	-1.49	0.00	3.68	RANKING
3	2	22	-1.46	0.21	3.65	RANKING
3	3	50	-1.41	0.36	3.76	RANKING
3	4	17	-1.38	0.71	3.59	RANKING
3	5	36	-1.37	1.16	3.56	RANKING
3	6	39	-1.31	1.62	3.91	RANKING
3	7	37	-1.28	1.68	4.09	RANKING
4	1	6	-1.33	0.00	4.25	RANKING
4	2	48	-1.33	0.29	4.14	RANKING
4	3	24	-1.32	1.36	4.09	RANKING
4	4	10	-1.30	0.36	4.45	RANKING
4	5	25	-1.30	1.39	4.03	RANKING
4	6	27	-1.29	1.38	4.08	RANKING
4	7	40	-1.26	1.39	4.01	RANKING
4	8	7	-1.25	0.45	4.38	RANKING
4	9	18	-1.24	1.28	4.53	RANKING
4	10	16	-1.13	1.37	4.34	RANKING



**SKOR DOCKING ASAM GLUKONAT- TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

RANK: 1\_1  
 BINDING ENERGY: -1.12  
 KI : 150.66mM  
 INTERMOLECULAR ENERGY : -4.4  
 INTERNAL ENERGY : -5.37  
 TORSIONAL ENERGY : 3.28  
 UNBOUND EXTENDED ENERGY: -5.37  
 CLUSTER RMS: 0.0  
 REF RMS: 2.26

**CLUSTERING HISTOGRAM ASAM GLUKONAT- TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

CLUS -TER RANK	LOWEST BINDING ENERGY	RUN	MEAN BINDING ENERGY	NUM IN CLUS	HISTOGRAM					
					5	10	15	20	25	30 35
1	-1.12	26	+0.59	25	#####					
2	+0.05	45	+0.73	18	#####					
3	+0.46	11	+0.81	2	##					
4	+0.77	47	+0.89	2	##					
5	+1.19	24	+1.19	1	#					
6	+1.23	27	+1.23	1	#					
7	+1.82	22	+1.82	1	#					

NUMBER OF MULTI-MEMBER CONFORMATIONAL CLUSTERS FOUND = 4, OUT OF 50 RUNS.

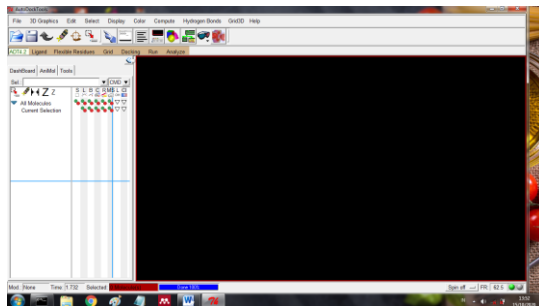
**RMSD TABLE ASAM GLUKONAT- TCR $\alpha\beta$ -MHC II COMPLEX**

RANK	SUB- RANK	RUN	BINDING ENERGY	CLUSTER RMSD	REFERENCE RMSD	GREP PATTERN
1	1	26	-1.12	0.00	2.26	RANKING
1	2	29	-0.41	1.03	2.24	RANKING
1	3	38	-0.25	1.08	2.28	RANKING
1	4	18	-0.18	1.82	2.38	RANKING
1	5	50	-0.11	1.83	2.48	RANKING
1	6	41	+0.15	1.92	2.87	RANKING
1	7	15	+0.20	1.35	2.22	RANKING
1	8	33	+0.33	1.84	2.27	RANKING
1	9	42	+0.41	1.77	2.55	RANKING
1	10	32	+0.46	1.80	2.29	RANKING
1	11	1	+0.55	1.85	2.65	RANKING
1	12	43	+0.60	1.83	2.55	RANKING
1	13	48	+0.66	1.56	2.40	RANKING
1	14	5	+0.69	1.93	2.98	RANKING
1	15	34	+0.71	1.91	2.17	RANKING
1	16	49	+0.86	1.81	2.33	RANKING
1	17	17	+0.86	1.57	2.14	RANKING
1	18	20	+1.05	1.58	2.32	RANKING

1	19	25	+1.09	1.43	2.02	RANKING
1	20	12	+1.10	1.64	2.66	RANKING
1	21	31	+1.12	1.54	2.40	RANKING
1	22	8	+1.18	1.94	2.36	RANKING
1	23	19	+1.30	1.75	2.28	RANKING
1	24	23	+1.40	1.63	2.11	RANKING
1	25	46	+2.00	1.90	2.02	RANKING
2	1	45	+0.05	0.00	2.81	RANKING
2	2	13	+0.09	1.88	2.82	RANKING
2	3	2	+0.11	1.61	2.86	RANKING
2	4	40	+0.17	1.43	3.17	RANKING
2	5	37	+0.47	1.61	2.68	RANKING
2	6	3	+0.53	1.76	2.97	RANKING
2	7	14	+0.54	1.71	2.67	RANKING
2	8	16	+0.65	1.78	3.09	RANKING
2	9	7	+0.76	1.51	2.75	RANKING
2	10	39	+0.77	1.66	2.54	RANKING
2	11	36	+0.86	1.84	2.36	RANKING
2	12	30	+0.96	1.67	2.62	RANKING
2	13	21	+1.01	1.81	2.37	RANKING
2	14	35	+1.09	1.84	2.67	RANKING
2	15	4	+1.12	1.62	2.96	RANKING
2	16	10	+1.15	1.85	2.66	RANKING
2	17	6	+1.31	1.58	2.76	RANKING
2	18	28	+1.58	1.70	2.92	RANKING
3	1	11	+0.46	0.00	3.23	RANKING
3	2	9	+1.16	1.51	2.86	RANKING
4	1	47	+0.77	0.00	2.66	RANKING
4	2	44	+1.01	1.84	2.96	RANKING
5	1	24	+1.19	0.00	2.28	RANKING
6	1	27	+1.23	0.00	2.58	RANKING
7	1	22	+1.82	0.00	2.33	RANKING

## DOKUMENTASI

### 1. Perangkat Lunak *Autodock tools 1.5.6*



### 2. Perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer*

